

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

No 1051

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Jean d'ARMAGNAC

Né le 11 Août 1934, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juillet 1970.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE COMPARATIVE
DE L'ACTIVITÉ ANTICONVULSIVANTE
DE DIVERSES BENZODIAZÉPINES.

Président : Mr. LECHAT, Professeur.

DUPUYTREN · COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1971

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Jean d'ARMAGNAC

Né le 11 Août 1934, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juillet 1970.

**ÉTUDE EXPÉRIMENTALE COMPARATIVE
DE L'ACTIVITÉ ANTICONVULSIVANTE
DE DIVERSES BENZODIAZÉPINES.**

Président : Mr. LECHAT, Professeur.

THÈSE

D'ÉTAT EN MÉDECINE

(10 pages d'écrit)

PAR M. L. L. L.

Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 21 Juin 1900



UNIVERSITEIT VAN LEIDEN

LIBRAIRIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE L'UNIVERSITÉ DE LEIDEN

Présentée par M. L. L. L.

Présentée par M. L. L. L.

Présentée par M. L. L. L.

Présentée par M. L. L. L.

Présentée par M. L. L. L.

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON ÉPOUSE

A Monsieur le Professeur LECHAT

Qui nous a fait le très grand
honneur de nous accepter dans
son laboratoire et qui a
suscité, puis dirigé ce
travail.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre très profonde recon-
naissance.

A Monsieur le Docteur STREICHENBERGER

En témoignage de notre amitié
et de notre reconnaissance
pour les conseils judicieux
qu'il nous a prodigués.

A Monsieur le Docteur BOISMARE

dont les conseils éclairés
ont grandement facilité
notre travail et en qui nous
avons trouvé un ami très
sincère.

A Madame JOSSO et à Mademoiselle MICHELI

que nous remercions très
vivement pour leur précieuse
collaboration.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE COMPARATIVE
DE L'ACTIVITÉ ANTICONVULSIVANTE
DE DIVERSES BENZODIAZÉPINES

~~RECHERCHE DE LA DRUG INFORMATION~~

S O M M A I R E

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	15
<u>PREMIERE PARTIE : GENERALITES</u>	17
Chapitre I : La maladie épileptique : clinique, thérapeutique et abord pharmacologique.....	17
I- Rappel clinique.....	17
II- Rappel thérapeutique.....	20
III- Données pharmacologiques.....	27
Chapitre II : Les benzodiazépines et le traite- ment de l'épilepsie. - But du présent travail.....	39
<u>DEUXIEME PARTIE : EXPERIMENTATION</u>	45
Chapitre I : Matériel et méthodes.....	45
I- Substances expérimentées.....	45
II- Méthodes pharmacologiques utilisées.....	49
Chapitre II : Résultats.....	57
I- Action en fonction de la dose.....	57
1- Chlordiazépoxyde	58
2- Diazépam	58
3- Nitrazépam	59
4- Ro-5-4023	60
5- Médazépam.....	61
6- Ro-5-2092.....	62
7- Ro-5-2180.....	62
8- Ro-5-6901/3	63

	Pages
II- Action en fonction du temps.	63
1- Chlordiazépoxide	64
2- Diazépam	64
3- Nitrazépam	65
4- Ro-5-4023	66
5- Médazépam	66
6- Ro-5-2092	67
7- Ro-5-2180	67
8- Ro-5-6901/3	68
III- Propriétés anticonvulsivantes du Ro-5-4023	69
<u>DISCUSSION</u>	73
<u>CONCLUSIONS</u>	79

INTRODUCTION

Il y a maintenant une dizaine d'années que le premier médicament appartenant à la série chimique des 1,4-benzodiazépines a été introduit en thérapeutique. Il s'agit du chlórdiazépoxyde, médicament anxiolytique qui fait partie du groupe des substances dites tranquillisantes. Depuis lors, plusieurs autres représentants de cette série chimique se sont ajoutés à notre arsenal thérapeutique. Ces médicaments possèdent tous des propriétés sédatives du système nerveux central d'où découlent leurs principales indications. On les utilise notamment comme anxiolytiques, hypnotiques ou myorelaxants, et il faut signaler d'emblée qu'ils sont remarquablement peu toxiques.

On a constaté que la plupart d'entre eux possédaient des propriétés anticonvulsivantes plus ou moins importantes, qui ont été rapidement mises à profit. C'est ainsi que le diazépam constitue, lorsqu'on l'administre par voie parentérale, un remarquable traitement des états de mal épileptiques. Il était naturel de se demander si, en plus de cette action curative vis-à-vis des états convulsifs aigus, certaines benzodiazépines ne possédaient pas des propriétés anti-épileptiques utilisables dans le traitement de fond de l'épilepsie. Les recherches effectuées dans cette direction semblent assez encourageantes, tant au stade pharmacologique qu'au stade clinique.

C'est pourquoi, alors que nous disposions d'un certain nombre de benzodiazépines récemment synthéti-

sées, il nous a paru intéressant d'étudier leur activité anticonvulsivante avec deux méthodes pharmacologiques simples et dans la perspective d'une éventuelle utilisation dans le traitement de l'épilepsie. En plus de cinq molécules nouvelles, nous avons étudié dans les mêmes conditions trois benzodiazépines déjà utilisées en thérapeutique, à savoir le chlor-diazépoxide, le nitrazépam et le diazépam, ce dernier pouvant être considéré comme médicament de référence.

L'exposé de notre travail est divisé en deux parties : la première comporte un rappel quelque peu détaillé sur les aspects cliniques, thérapeutiques et pharmacologiques de la maladie épileptique, et un second chapitre traitant des benzodiazépines en général et du but de notre travail ; la seconde partie est consacrée à l'exposé des méthodes utilisées et des résultats obtenus. Nous avons cru bon d'y adjoindre l'essentiel des résultats obtenus dans une étude détaillée effectuée par ailleurs sur les effets anticonvulsivants de l'un des produits que nous avons expérimentés, étude qui aborde notamment l'importante question des associations d'anticonvulsivants. La seconde partie est suivie d'une discussion portant sur l'ensemble des résultats, et cet exposé s'achève par les conclusions auxquelles nous avons pu parvenir.

P R E M I E R E P A R T I E

G É N É R A L I T É S

C h a p i t r e I

LA MALADIE ÉPILEPTIQUE :

CLINIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET ABORD PHARMACOLOGIQUE.

I- RAPPEL CLINIQUE.

Rappelons tout d'abord que l'épilepsie est une affection très fréquente, puisque les statistiques font état d'une morbidité de 1 pour 300 à 1 pour 400 et que, de par la nature de ses manifestations cliniques, c'est une maladie dont le retentissement socio-professionnel est considérable. Ceci justifie, bien entendu, toute recherche tendant à mettre au point une thérapeutique nouvelle de cette action, compte tenu du fait que plusieurs des principaux médicaments anti-épileptiques irremplaçables à l'heure actuelle sont en usage depuis de nombreuses années et possèdent des effets indésirables, voire des actions toxiques graves.

Nous ne désirons pas faire ici un exposé exhaustif sur la clinique de la maladie épileptique, mais la diversité des aspects cliniques de cette maladie impose des voies de recherche pharmacologique multiples et il nous a paru indispensable de rappeler com-

comment on classe les différents types d'épilepsie.

Ce qui caractérise la maladie épileptique n'est pas son aspect clinique, puisque cette affection peut se manifester par des phénomènes aussi différents que des convulsions et des troubles psychiques. Le dénominateur commun des syndromes épileptiques est d'ordre physio-pathologique, et dans tous les cas il se produit une décharge anormale de neurones cérébraux.

On peut tout d'abord adopter une classification clinique des différents types d'épilepsie, et c'est probablement la meilleure façon de procéder puisque, malheureusement, une grande obscurité règne encore sur l'étiologie et la physio-pathologie de cette affection. Cette classification a, en outre, l'avantage de coïncider dans ses grandes lignes avec la classification que l'on pourrait établir en se basant sur la localisation de l'éventuelle lésion causale. Mais il ne faut pas perdre de vue qu'une telle classification anatomique est des plus arbitraires, car si les différents types d'épilepsie dite localisée sont aisément attribuables à telle ou telle localisation lésionnelle, leur symptomatologie étant très nettement liée au rôle physiologique de la région cérébrale atteinte, les manifestations de l'épilepsie dite essentielle sont généralisées (grand mal et petit mal), sans qu'on sache si elles sont dues à une lésion d'une structure cérébrale déterminée ou à une perturbation globale telle qu'une "lésion" biochimique, auquel cas une classification anatomique serait peu justifiée.

L'épilepsie dite grand mal se traduit par des crises convulsives tonico-cloniques généralisées avec perte de connaissance, particulièrement impressionnantes pour l'entourage du malade, d'où la crainte quasi religieuse que l'épilepsie, le mal sacré des anciens, inspirait autrefois à ceux qui en observaient les manifestations. La crise se déroule comme suit : le malade pousse un cri, perd connaissance et tombe ; la phase tonique survient alors avec attitude tétanique de tout le corps, demi-flexion des

membres supérieurs, extension des membres inférieurs, révulsion des yeux, mydriase, apnée et cyanose ; cette phase dure quelques secondes, puis le malade fait une inspiration profonde qui annonce le début de la phase clonique ; celle-ci se caractérise par des mouvements cloniques des membres, des grimacements de la face avec morsure de la langue et une incontinence d'urine ; cette phase dure environ deux minutes et la crise s'achève par une phase dite stertoreuse durant cinq minutes ou plus et caractérisée par un coma profond avec respiration lente et bruyante et par des signes neurologiques tels qu'aréflexie et réflexe cutané plantaire en extension. Le malade n'a ensuite aucun souvenir de sa crise. On peut décrire des aspects cliniques particuliers. Citons seulement les formes précédées d'une aura, signe moteur, sensoriel ou sensitif traduisant un point de départ lésionnel localisé et permettant au malade de prévoir sa crise, alors que celle-ci survient inopinément dans l'épilepsie essentielle, et l'état de mal avec crises subintrantes sans reprise de connaissance et évoluant parfois vers la mort.

L'épilepsie dite petit mal peut revêtir plusieurs aspects cliniques et se caractérise essentiellement par sa traduction électro-encéphalographique : on enregistre à tous les niveaux du cortex des complexes dits pointes-ondes, d'allure très particulière. Au point de vue clinique, on distingue les absences (ou pycnolepsie) qui sont des pertes de conscience brèves sans phénomènes moteurs, le petit mal myoclonique, caractérisé par de brusques secousses musculaires involontaires et conscientes intéressant le plus souvent les fléchisseurs des membres supérieurs et d'une durée très brève, et enfin les crises akinétiques, caractérisées par une perte subite et brève du tonus postural sans perte de connaissance et entraînant la chute. Le petit mal est l'apanage de l'enfance et peut disparaître à l'âge adulte, mais est parfois remplacé alors par un grand mal. Le petit mal de l'adulte existe cependant.

L'épilepsie localisée traduit une lésion loca-

lisée du cortex. Son expression clinique est extrêmement variée : il peut s'agir de phénomènes moteurs, sensitifs ou sensoriels isolés ou diversement associés et qui peuvent précéder une crise généralisée. Disons seulement qu'on distingue : les crises motrices, représentées essentiellement par les crises bravais-jacksoniennes, phénomènes convulsifs tonico-cloniques plus ou moins localisés ; les crises sensitives, qui sont le plus souvent suivies d'une crise motrice et en constituent l'aura ; les crises sensorielles, visuelles ou auditives notamment, qui se traduisent par des phénomènes hallucinatoires concernant le sens perturbé ; enfin, les crises psychiques ou psycho-motrices, spécifiques d'une atteinte temporale, qui se caractérisent par des troubles de la conscience multiples et très particuliers à tonalité surtout onirique et hallucinatoire avec parfois des activités motrices automatiques.

Voici donc, brièvement décrites, les différentes formes cliniques de l'épilepsie. Nous avons vu ce qu'il fallait penser d'une classification anatomique de l'épilepsie. Si l'on désire établir une classification étiologique, on se heurtera également à des difficultés, car l'épilepsie en tant que manifestation clinique peut être la conséquence d'une lésion dont la cause est parfois manifeste (souffrances cérébrales de tous ordres), mais est souvent une entité pathologique isolée. Disons simplement que l'épilepsie idiopathique est toujours généralisée, qu'il s'agisse de grand mal ou de petit mal, et que l'épilepsie symptomatique est le plus souvent localisée avec parfois généralisation secondaire.

II- RAPPEL THERAPEUTIQUE.

Avant d'examiner les moyens pharmacologiques qui permettent d'aborder le problème de l'épilepsie, nous décrirons succinctement les principales étapes qui ont été franchies successivement dans le domaine de la thérapeutique anti-épileptique. Comme nous

l'avons rappelé en quelques mots, nous savons très peu de choses sur l'étiologie de l'épilepsie, et lorsqu'une cause peut être retrouvée, il s'agit le plus souvent d'une lésion absolument irréversible dans l'état actuel de nos moyens. Il est probable que cet état de fait ne se modifiera pas avant longtemps, d'où la nécessité d'une administration à très long terme de médicaments dont le malade doit faire usage quotidiennement. C'est dire qu'un médicament destiné au traitement de fond de l'épilepsie devra s'administrer facilement, avoir une action suffisamment prolongée pour que les prises ne soient pas trop rapprochées, et être dénué d'effets indésirables et de toxicité chronique. Voyons dans quelle mesure on s'est rapproché de ce médicament idéal.

L'épilepsie est une maladie connue depuis fort longtemps et les premières tentatives de thérapeutique anti-épileptique sont très anciennes. Le traitement de l'épilepsie ne relevait, jusqu'au siècle dernier, que de l'empirisme le plus complet, et nous ne nous attarderons pas à décrire les toutes premières médications utilisées.

Les premiers médicaments anti-épileptiques ayant donné des résultats dignes d'intérêt sont les bromures. Ils s'administrent par voie buccale, et rappelons tout de suite et une fois pour toutes qu'il s'agit là d'une règle dont l'intérêt est évident et qui a pu être respectée par tous les médicaments utilisés dans le traitement de fond de l'épilepsie. C'est LOCOCK (33, 34) qui, le premier, préconisa l'emploi du bromure de potassium dans l'épilepsie en 1853. La découverte de l'activité anti-épileptique des bromures repose sur des observations purement cliniques. On ne disposait pas, à l'époque, des moyens pharmacologiques permettant de prévoir ou de confirmer l'activité d'un tel médicament, mais il est intéressant de noter qu'en 1868, CLOUSTON (9) effectua une étude clinique sérieuse de l'activité anti-épileptique du bromure de potassium. Cet auteur constata notamment que les malades réagissaient de façon très variable au traitement par le bromure. Ce fait devait

s'avérer capital en matière de thérapeutique anti-épileptique et il est maintenant universellement admis que la posologie d'un médicament anti-épileptique doit être adaptée à chaque cas et ne peut être déterminée a priori. Les bromures furent, pendant plusieurs décades, la seule thérapeutique anti-épileptique valable dont on disposait et furent largement utilisés. On ne tarda pas à s'apercevoir qu'ils étaient loin d'être dénués de toxicité : les bromures ont la propriété de s'accumuler dans l'organisme et provoquent à la longue des effets toxiques groupés sous le nom de "bromisme". Il s'agit essentiellement de troubles psychiques pouvant aller de la simple sédation jusqu'à une perturbation de l'activité mentale telle qu'une diminution des capacités intellectuelles ou même des troubles psychotiques à type d'hallucinations, de délire ou de manie. On peut également observer des manifestations cutanées (acné bromique), des incidents digestifs et des troubles moteurs. Jusqu'en 1912, date de l'introduction du phénobarbital dans la thérapeutique anti-épileptique, les bromures sont restés les seuls médicaments véritablement actifs contre l'épilepsie. Ils ont été pratiquement supplantés depuis par des médicaments beaucoup plus actifs et plus maniables, et leur seule indication actuelle dans le domaine qui nous intéresse est l'état de mal épileptique, en association avec d'autres médicaments tels que le chloral, le clométhiazole et le diazépam.

C'est en 1912 qu'HAUPTMANN (27) utilisa pour la première fois le phénobarbital dans le traitement de l'épilepsie, et ce médicament reste encore à l'heure actuelle l'anti-épileptique le plus couramment utilisé. L'épilepsie étant un phénomène paroxystique d'origine centrale, il était logique de penser que les médicaments dépresseurs du système nerveux central étaient susceptibles d'agir sur les manifestations épileptiques. On disposait avant 1912 de nombreux médicaments sédatifs et notamment de barbituriques. Plusieurs furent expérimentés dans le traitement de l'épilepsie avec des résultats certains, mais il existait un parallélisme trop grand

entre l'action sédatrice de ces médicaments et leur action anti-épileptique, si bien qu'on était obligé d'utiliser des doses entraînant des effets sédatifs ou hypnotiques gênants. Le phénobarbital s'avéra être un agent anti-épileptique remarquable à des doses inférieures aux doses hypnotiques. Il n'est malheureusement pas dénué d'effets indésirables. Il faut citer, en premier lieu, son action sédatrice et hypnotique qui peut, dans certains cas, gêner considérablement son utilisation ; toutefois, une accoutumance peut se produire à la suite d'une administration progressive et prolongée, mais cette accoutumance peut s'accompagner d'une diminution de l'activité thérapeutique. Par ailleurs, le phénobarbital peut donner lieu à des réactions cutanées se manifestant par des éruptions d'aspect varié ; ces réactions sont assez rares et généralement bénignes, mais, exceptionnellement, on a pu observer des réactions gravissimes telles que le syndrome de LYELL, caractérisé par une épidermolyse étendue très souvent mortelle ; il s'agit là de phénomènes entrant dans le cadre mal connu des idiosyncrasies et des hypersensibilités, phénomènes qui peuvent s'observer avec des médicaments très peu toxiques en d'autres circonstances. Quoi qu'il en soit, le phénobarbital est un médicament très maniable, facile à administrer et demeure le chef de file des anti-épileptiques. Sa principale indication est le grand mal, mais il est également utilisé dans d'autres formes d'épilepsie, notamment dans le petit mal. D'autres barbituriques tels que le méphébarbital sont également utilisés comme anti-épileptiques, mais ils sont tous d'un intérêt très secondaire vis-à-vis du phénobarbital.

La découverte de l'activité anticonvulsivante de substances de la série des hydantoïnes, par MERRITT et PUTNAM (40, 37), en 1937, est un moment capital de la recherche dans le domaine des anti-épileptiques, car, cette fois, l'étape pharmacologique précéda l'étape clinique. En effet, MERRITT et PUTNAM, après avoir démontré, en utilisant le choc électrique chez le Chat, que la diphenylhydantoïne possédait une puissante activité anticonvulsivante,

expérimentèrent cette substance en clinique humaine l'année suivante (38), et la diphénylhydantoïne s'avéra être un remarquable médicament anti-épileptique. Depuis lors, la diphénylhydantoïne est venue se placer à côté du phénobarbital parmi les anti-épileptiques majeurs. Elle présente sur ce dernier l'avantage de provoquer moins de somnolence et son efficacité est souvent très grande ; mais, là encore, on est loin de la perfection, car ce médicament exerce de nombreux effets indésirables ou toxiques. On peut observer des troubles neurologiques à type d'ataxie ou de diplopie, généralement transitoires, des éruptions cutanées diverses, une gingivite hypertrophique inesthétique et gênante, assez caractéristique du médicament, des troubles gastro-intestinaux mineurs, enfin des troubles plus sévères et parfois même très graves, portant sur les lignées sanguines, tels que leucopénies, thrombocytopénies, érythropénies et anémies mégaloblastiques, voire même agranulocytoses, anémies aplastiques et pancytopénies. Les indications de la diphénylhydantoïne ne sont pas absolument superposables à celles du phénobarbital. Elle agit très bien dans le grand mal, mais n'est guère efficace dans le petit mal qu'elle aggrave parfois. Elle est, par ailleurs, utilisable dans l'épilepsie psychomotrice et, à un moindre degré, dans les crises motrices localisées. On l'associe souvent avec le phénobarbital. D'autres hydantoïnes sont utilisables, notamment la méphénytoïne, mais ce médicament est plus toxique que la diphénylhydantoïne, en particulier sur le plan hématologique.

Ainsi, MERRITT et PUTNAM avaient ouvert la voie en matière d'expérimentation pharmacologique dans le domaine des anticonvulsivants et avaient élargi les possibilités de la thérapeutique anti-épileptique. Mais beaucoup de lacunes restaient à combler et il fallait tenter de découvrir des médicaments spécifiques de telle ou telle forme d'épilepsie. Il fallait donc mettre au point des techniques pharmacologiques permettant, autant que possible, de reproduire chez l'animal les divers types d'épilepsie. Nous verrons plus loin dans quelle

mesure ce problème a été résolu, mais disons tout de suite que de nombreux tests furent imaginés et que ces perfectionnements contribuèrent à la découverte d'anti-épileptiques spécifiques tels que les oxazolidines-diones. Les deux médicaments utilisés dans cette série chimique sont la triméthadione et la paraméthadione. L'une et l'autre ont pour indication essentielle le petit mal, sur lequel elles sont très actives. La triméthadione a été synthétisée par SPIELMAN (47) dans le cadre d'un programme de recherche sur des analgésiques nouveaux. Ses propriétés anticonvulsivantes ont été mises en évidence par RICHARD et EVERETT (14) et c'est LENNOX (32) qui, le premier, l'essaya chez l'Homme avec succès en 1945. Deux ans plus tard, DAVIS et LENNOX (10) effectuèrent les premiers essais cliniques de la paraméthadione. Ces deux médicaments sont suffisamment voisins pour que nous ne nous attardions pas à décrire les petites différences qui les séparent ; ils ont les mêmes indications et, malheureusement, les mêmes effets indésirables et toxiques. Ils sont toxiques pour la moelle osseuse et peuvent provoquer des accidents graves tels qu'anémies aplastiques et pancytopénies. Par ailleurs, on peut noter des troubles visuels, des troubles cutanés, des troubles gastro-intestinaux et des atteintes rénales. On était donc loin, avec les oxazolidines-diones, de posséder le médicament idéal du petit mal et nous verrons que d'importants progrès ont été accomplis depuis dans ce domaine.

La phénylacétylurée, synthétisée par SPIELMAN et coll. (48), a une structure en chaîne ouverte, ce qui la différencie des dérivés cycliques dont nous avons parlé jusqu'ici. Ses propriétés anticonvulsivantes ont été mises en évidence par EVERETT (15) et sa première utilisation en clinique est due à GIBBS et coll. (22) et date de 1949. C'est un médicament utilisé surtout dans l'épilepsie psychomotrice, mais sa toxicité est importante, notamment pour le système hématopoïétique, le foie et le rein.

Si la phénylacétylurée a une structure chimique

assez éloignée de celle du phénobarbital, ce n'est pas le cas de la primaclone, médicament anti-épileptique découvert peu après la phénylacétylurée et très voisin des barbituriques. L'activité anticonvulsivante de la primaclone a été mise en évidence par BOGUE et CARRINGTON (4) en 1949 et les premiers essais thérapeutiques (1952) sont dus à HANDLEY et STEWART (26). Elle serait moins sédative que le phénobarbital ; en fait, elle est métabolisée en phénobarbital et a donc les mêmes indications et les mêmes inconvénients que ce dernier médicament.

La découverte des anti-épileptiques de la série des succinimides constitue, quant à elle, un progrès important dans la thérapeutique du petit mal. Nous avons vu que les oxazolidines-diones étaient très actives dans ce type d'épilepsie, mais qu'elles présentaient de nombreux inconvénients. La phensuximide, étudiée en 1951 par CHEN et coll. (8) chez l'animal et expérimentée pour la première fois en clinique humaine par ZIMMERMAN (59), est assez peu active et peu maniable, mais l'éthosuximide, dont les premiers essais cliniques, effectués par ZIMMERMAN et BURGE-MEISTER (60), datent de 1958, est considérée actuellement comme le meilleur médicament du petit mal. L'hétosuximide est assez peu toxique, mais serait cependant responsable de certains accidents sanguins, à vrai dire assez rares.

Nous citerons en dernier lieu un médicament récent, la carbamazépine, dont la structure chimique est originale par rapport aux autres anti-épileptiques. Il s'agit d'un dérivé de l'iminodibenzyle qui est donc voisin de l'imipramine. Les premiers travaux pharmacologiques sur l'activité anticonvulsivante de ce médicament sont dus à THEOBALD et KUNZ (54) et datent de 1963. La carbamazépine possède certaines propriétés psychotropes ; sa principale indication en tant qu'anti-épileptique est l'épilepsie psychomotrice et il semble qu'elle soit bien tolérée. Enfin, on ne peut parler de la carbamazépine sans faire mention de son activité dans le traitement des névralgies du trijumeau.

L'exposé que nous venons de faire est loin d'être exhaustif et il existe bien d'autres médicaments anti-épileptiques intéressants (sans parler des exceptionnelles indications chirurgicales de l'épilepsie), mais nous nous limiterons à cette chronologie succincte, car notre but était de montrer dans quelle mesure on est parvenu à obtenir des médicaments anti-épileptiques actifs, peu toxiques et spécifiques, et quelle a été l'importance respective de la pharmacologie et de l'expérimentation clinique dans cette recherche.

III- DONNÉES PHARMACOLOGIQUES.

En passant en revue les progrès accomplis dans la thérapeutique anti-épileptique, nous avons pu constater que, progressivement, la pharmacologie avait pris une place de plus en plus importante dans ce domaine. Nous allons voir maintenant quelles sont les principales techniques pharmacologiques dont on dispose pour étudier les anticonvulsivants.

Il nous faut tout d'abord rappeler qu'il existe une différence fondamentale entre les médicaments anticonvulsivants et les médicaments anti-épileptiques, et que cela constitue un écueil important lorsqu'il s'agit de passer de l'expérimentation pharmacologique à l'utilisation clinique. Un anticonvulsivant est une substance capable de supprimer une crise convulsive sans que l'on préjuge de la nature de cette crise. Une crise convulsive peut être une manifestation aiguë d'un syndrome épileptique ou faire partie de la symptomatologie d'un état pathologique tout à fait différent de l'épilepsie. Dans ce dernier cas, le médicament capable de supprimer la crise peut être absolument spécifique de l'affection en cause ; c'est le cas, par exemple, des solutés de sels de calcium ionisés dans les convulsions hypocalcémiques ou des solutés de glucose dans les convulsions hypoglycémiques ; il est évident que de telles médications sont incapables de suppri-

mer une crise épileptique. Mais cette spécificité n'est, bien entendu, pas obligatoire, et le phéno-barbital, par exemple, est aussi bien capable, lorsqu'on l'administre par voie parentérale, de supprimer un état de mal épileptique que des convulsions hyperpyrétiques chez un nourrisson.

Les anti-épileptiques se définissent comme des substances capables de supprimer ou de diminuer la fréquence ou la sévérité ou seulement de modifier l'allure et les composantes psychiques des crises épileptiques humaines. On peut dire qu'un anticonvulsivant n'est pas nécessairement un anti-épileptique, qu'un anti-épileptique n'est pas nécessairement un anticonvulsivant, mais que, souvent, un anti-épileptique est un anticonvulsivant. Pour qu'un anticonvulsivant actif contre les crises d'épilepsie humaine soit un anti-épileptique, il faut que sa durée d'action chez l'Homme, son innocuité et son administration soient compatibles avec une utilisation dans ce qu'on appelle le traitement de fond de l'épilepsie. Or, s'il est relativement facile, chez l'animal, de mettre en évidence les propriétés anticonvulsivantes d'une substance, il est pratiquement impossible d'établir avec certitude qu'une substance est utilisable comme anti-épileptique chez l'Homme. En effet, les techniques pharmacologiques dont on dispose n'utilisent pour la plupart que des états convulsifs aigus, presque toujours provoqués artificiellement. Il est donc hasardeux de déduire de l'activité d'une substance vis-à-vis d'un tel état convulsif chez l'animal son activité vis-à-vis de l'épilepsie, maladie chronique de l'Homme.

En dehors de ces discordances sur les plans de l'évolution et de l'étiopathogénie entre l'animal d'expérience et l'Homme malade, une autre difficulté se présente lorsqu'on veut passer de la pharmacologie à la clinique, à savoir les différences entre l'animal et l'Homme en ce qui concerne la toxicité et le métabolisme du médicament. Il s'agit là de problèmes généraux inhérents à la pharmacologie, mais, dans le domaine qui nous intéresse, ils sont particulièrement

importants et rien ne permet d'affirmer, par exemple, qu'un anticonvulsivant qui protège longtemps un animal parce qu'il a un métabolisme lent aura, chez l'Homme, ce même métabolisme et cette même durée d'action. Ces réserves étant faites, nous étudierons, d'une part les principales méthodes pharmacologiques d'étude des anticonvulsivants, d'autre part les rapprochements que l'on peut établir entre les diverses formes d'épilepsie et les différents types de crises convulsives expérimentales, ce qui revient à déterminer ce que l'on appelle les équivalents pharmacologiques de l'épilepsie.

Comme nous l'avons déjà signalé, c'est à MERRITT et PUTNAM que revient le grand mérite d'avoir, pour la première fois, introduit dans la thérapeutique un médicament dont l'activité anti-épileptique avait été auparavant soupçonnée grâce à la mise en évidence expérimentale de ses propriétés anticonvulsivantes. La technique pharmacologique utilisée par MERRITT et PUTNAM faisait appel au choc électrique ou électrochoc et devait faire l'objet de développements considérables. Compte tenu du fait que des phénomènes électro-physiologiques anormaux interviennent certainement dans la pathogénie des crises épileptiques, il était logique d'essayer de reproduire chez l'animal, au moyen de l'électricité, des crises convulsives aussi proches que possible des crises épileptiques humaines. Il existe actuellement un certain nombre de méthodes utilisant les crises électriques ; nous citerons les principales mais, de même que pour les autres techniques d'étude des anticonvulsivants, il nous est impossible, étant donné l'ampleur du sujet, d'en faire une bibliographie exhaustive.

Pour provoquer des crises convulsives électriques chez l'animal, il faut faire passer, à travers l'encéphale ou certaines structures de celui-ci, un courant électrique de caractéristiques variables. Pour ce faire, on utilise des électrodes appliquées en divers endroits, cornée, peau ou muqueuse, ou implantées dans certaines structures cérébrales. On

fait appel à diverses espèces animales telles que la Souris, le Rat, le Lapin et le Chat. Les techniques de l'électrochoc ont été particulièrement étudiées et codifiées par TOMAN, GOODMAN, SWINYARD et coll. (55, 56, 52). Parmi tous les tests utilisables, nous retiendrons les quatre suivants :

- Le test de l'électrochoc maximal consiste à déterminer, chez le Rat ou la Souris, la dose minimale d'un produit qui supprime chez 50 p. 100 des animaux l'hyperextension tonique provoquée par une stimulation électrique trans-crânienne au moyen d'une quantité de courant très supérieure au seuil électroconvulsif, appliquée pendant 0,2 seconde, la source étant le courant alternatif du secteur ; il s'agit d'une modification de l'aspect des crises et non d'une détermination du seuil.

- Dans le test du seuil d'électrochoc minimal, on cherche quelle dose de produit entraîne, chez le Rat ou la Souris, une augmentation de 20 p. 100 de la quantité de courant alternatif nécessaire pour provoquer une crise clonique minimale (localisée à la face et aux membres antérieurs).

- Dans le test du seuil d'électrochoc dit "hyponatrémique", on provoque chez le Rat ou la Souris une diminution des électrolytes sanguins par injection intrapéritonéale de 10 ml par 100 g de poids d'une solution isotonique de glucose, puis, quatre heures après, on détermine la dose de produit qui élève de 50 p. 100 le seuil artificiellement abaissé de 56 p. 100 par l'hémodilution.

- Enfin, le test de l'électrochoc induit par un courant de basse fréquence, ou test "psychomoteur", consiste à déterminer la dose de produit supprimant les crises psychomotrices (stupeur, automatisme) provoquées chez la Souris par passage d'un courant de 32 mA, constitué par des créneaux carrés de 0,2 milliseconde, à la fréquence de 6 par seconde, appliqué pendant 3 secondes.

Dans tous ces tests, les stimulations sont effectuées au moyen d'électrodes cornéennes.

Après les techniques électriques, il faut citer les techniques chimiques, dont l'intérêt est également considérable et qui sont très largement employées. De nombreuses substances plus ou moins toxiques sont capables de provoquer des phénomènes convulsifs chez l'animal.

Le pentétrazole (pentaméthylène-tétrazole) est l'une des plus intéressantes de ces substances convulsivantes et, parmi les nombreux travaux effectués sur la crise pentétrazolique, nous citerons ceux d'EVERETT et RICHARDS (14). Deux tests utilisant le pentétrazole sont fréquemment employés : le test du seuil des crises pentétrazoliques, qui consiste à déterminer chez le Rat ou la Souris la dose de produit abolissant les crises tonico-cloniques provoquées par injection sous-cutanée d'une dose 97 p. 100 convulsivante de pentétrazole, et le test de la crise pentétrazolique maximale qui consiste à déterminer la dose de produit abolissant l'hyperextension tonique provoquée chez la Souris par l'injection intraveineuse rapide d'une dose 97 p. 100 convulsivante de pentétrazole. Dans ce dernier test, comme dans celui de l'électrochoc maximal, on étudie une modification de l'aspect des crises. On peut également administrer le pentétrazole à l'animal par perfusion intraveineuse lente continue, et nous décrirons plus loin cette méthode qui présente un grand intérêt et que nous avons retenue avec celle de l'électrochoc maximal pour notre expérimentation.

Les autres agents convulsivants utilisables dans les techniques chimiques sont très nombreux et nous citerons parmi eux : le fluorothyl, gaz administré par inhalation ; le bémégride, la picROTOXINE, la nicotine, la strychnine, et enfin la méthionine-sulfoximine, substance responsable du syndrome dénommé "agene epilepsy" et induit chez certains animaux par un régime à base de farine traitée par le trichlorure d'azote.

Les méthodes que nous avons citées jusqu'ici consistent le plus souvent à induire des états convulsifs aigus. Il existe cependant des animaux spon-

tanément épileptiques susceptibles de servir de matériel d'expérience. On a utilisé des lignées de souris et certains chiens spontanément épileptiques. Les crises surviennent à la moindre stimulation, notamment lorsque l'opérateur touche l'animal. Par ailleurs, on a pu déclencher des crises dites audiogènes à l'aide de stimuli sonores, chez des souris génétiquement sensibles (13), ainsi que chez des rats. Enfin, on a cherché à sensibiliser ces animaux par administration d'isoniazide, ce qui crée une carence en pyridoxine favorable à la survenue de troubles convulsifs. Toutes ces méthodes sont théoriquement très séduisantes, mais font appel à un matériel difficile à utiliser et n'ont pas reçu beaucoup d'applications.

L'hyperthermie est capable, chez certains individus, de provoquer des convulsions. C'est le cas des nourrissons qui présentent des convulsions hyperpyrétiques. On a cherché à reproduire le phénomène chez l'animal. On y parvient chez la Souris en provoquant une hyperthermie par diathermie. Les animaux présentent alors des troubles du comportement, des myoclonies, puis des crises convulsives complètes. Ce sont les myoclonies qui présentent le plus d'intérêt pour l'expérimentation pharmacologique. Là encore, on est très loin de reproduire la maladie épileptique, et ces méthodes ne mettent en évidence que des propriétés anticonvulsivantes.

Nous achèverons cette énumération en citant des méthodes qui suscitent beaucoup d'intérêt et qui ne consistent pas à utiliser un stimulus quelconque pour créer un état convulsif, mais à reproduire artificiellement des lésions épileptogènes. Il s'agit donc d'une approche a priori intéressante de la reproduction expérimentale de l'épilepsie. Pour léser l'encéphale, on a recouru à de nombreux procédés, tels que l'excision chirurgicale de certaines régions encéphaliques, la réfrigération locale par application de neige carbonique sur les méninges et l'irritation du cortex par application de substances immunologiquement ou chimiquement actives. La technique qui con-

siste à créer des foyers épileptogènes au moyen de crème d'alumine à différents niveaux du système nerveux central semble particulièrement intéressante, et nous citerons à son propos les travaux de KOPELOFF et coll. (29, 30) et de GASTAUT et coll. (17, 18).

Après avoir passé en revue les principales méthodes pharmacologiques d'étude des anticonvulsivants, il nous faut dire comment le pharmacologue peut interpréter dans une perspective thérapeutique les résultats qu'il obtient. En effet, ces résultats permettent d'affirmer qu'une substance est ou n'est pas anticonvulsivante, mais, étant donné les remarques que nous avons faites plus haut, il semble difficile d'en déduire qu'elle sera ou non utilisable comme anti-épileptique.

Est-ce à dire que l'on devra se contenter de simples conjectures et que la pharmacologie n'a aucune valeur prévisionnelle dans ce domaine ? Fort heureusement, la réalité est plus nuancée et certaines corrélations ont pu être établies. C'est le cas, notamment, en ce qui concerne le grand mal et l'épilepsie motrice localisée, formes qui présentent bon nombre d'analogies avec les crises tonico-cloniques ou myocloniques partielles produites par l'électrochoc maximal, l'électrochoc minimal, le pentétrazole administré à dose unique, le fluorothyl administré à dose massive ou l'électrochoc sur animaux sensibilisés par hyponatrémie.

La reproduction expérimentale du petit mal pose beaucoup plus de problèmes. Il est impossible de mettre en évidence des absences chez l'animal et pour rechercher l'éventuelle activité d'une substance sur le petit mal pycnoleptique, on doit faire appel à plusieurs tests comparatifs. Les médicaments susceptibles de s'opposer aux absences protégeraient mieux l'animal contre la crise électrique seuil que contre la crise électrique maximale, contre la crise pentétrazolique que contre la crise électrique, et contre la crise clonique provoquée par le fluorothyl que contre la crise tonique provoquée par le même agent.

En ce qui concerne le petit mal myoclonique, on a utilisé le fluorothyl à dose seuil, mais les myoclonies localisées inaugurales, provoquées par la perfusion intraveineuse lente de pentétrizole, semblent constituer le meilleur équivalent expérimental, bien que l'on observe des différences notables sur le plan électro-encéphalographique. Si, pour cette dernière technique, la concordance est relativement satisfaisante avec le petit mal de l'enfant, il n'en va pas de même pour le petit mal de l'adulte et, pour celui-ci, il faut faire appel en outre à l'électro-choc maximal et à la crise obtenue par perfusion de strychnine. Remarquons toutefois que la strychnine agit essentiellement au niveau médullaire et qu'elle est surtout antagonisée par les myorelaxants.

Dans le cas où la substance expérimentée est efficace vis-à-vis des trois tests utilisés pour prévoir une activité dans le petit mal de l'adulte, on peut s'attendre à ce qu'elle agisse également dans les crises psychomotrices, mais on a proposé d'autres modèles expérimentaux de ce dernier type d'épilepsie. La technique de stimulations par impulsions électriques de basse fréquence permet d'obtenir chez l'animal des crises assez comparables aux crises psychomotrices humaines, mais elle est critiquable, car elle conduit à une classification des médicaments qui a peu de rapports avec les résultats obtenus en clinique humaine. La méthode de l'"agene epilepsy" du Chien ne fournit pas non plus un modèle satisfaisant, malgré une similitude de localisation des altérations électro-encéphalographiques, car les crises peuvent dégénérer en crises toniques majeures, les tracés électro-encéphalographiques ne sont pas comparables et les phénomènes toxiques observés la rendent peu maniable. Il semble qu'actuellement, la meilleure méthode de reproduction expérimentale de l'épilepsie psychomotrice soit l'implantation de crème d'alumine dans l'amygdale ou l'hippocampe de l'animal, car il y a une assez bonne corrélation avec l'affection humaine sur les plans clinique, électro-encéphalographique et thérapeutique.

A l'issue de cet exposé sur les méthodes pharmacologiques d'étude des anticonvulsivants, il resterait encore beaucoup à dire, car les travaux effectués dans ce domaine sont extrêmement nombreux et variés. Nous nous sommes volontairement limité, en insistant seulement sur les techniques les plus usuelles qui permettent de trier assez rapidement les substances expérimentées. Si nous avons émis des réserves sur les avantages de certaines méthodes, c'est uniquement sur le plan pratique que nous nous sommes placé. En effet, l'étude des phénomènes convulsifs chez l'animal n'a pas pour unique but la mise au point de médicaments anti-épileptiques et peut aussi permettre de mieux comprendre la physiopathologie de l'épilepsie humaine. C'est ainsi, par exemple, que les crises convulsives audiogènes ont fait l'objet de travaux nombreux de la part de chercheurs appartenant à des disciplines variées, telles que pharmacologie, génétique, biochimie, physiologie et électrophysiologie.

A propos de cette dernière discipline, il faut insister sur l'intérêt particulier qu'elle présente pour tous ceux qui étudient les phénomènes convulsifs et l'épilepsie, tant du point de vue clinique que sur le plan expérimental. C'est pourquoi nous voudrions terminer cet aperçu pharmacologique par quelques considérations sur cette technique électrophysiologique si remarquable qu'est l'électro-encéphalographie.

C'est JACKSON qui, le premier, supposa que l'épilepsie était due à une décharge corticale brusque et excessive, et c'est surtout grâce à l'électro-encéphalographie que l'on a pu ultérieurement confirmer cette hypothèse physio-pathologique. C'est BERGER qui mit au point l'électro-encéphalographie, et les premières applications de cette technique remontent à 1929. Depuis cette date, elle a connu les développements considérables que l'on sait et constitue actuellement un moyen d'investigation précieux en neurologie. Rappelons brièvement les principaux aspects électro-encéphalographiques caractéristiques des grands types d'épilepsie.

Dans le grand mal, les anomalies électriques s'observent dans toutes les dérivations de l'électro-encéphalogramme. En ce qui concerne la crise elle-même, la phase tonique se caractérise par des pointes d'une fréquence de 14 cycles par seconde, la phase clonique se traduit par des ondes polymorphes plus lentes et, pendant la phase stertoreuse, c'est une activité delta qui domine. Entre les crises, on peut noter des anomalies bilatérales, symétriques et synchrones à type de pointes.

Nous avons déjà vu que, dans le petit mal, l'électro-encéphalogramme était particulièrement caractéristique et que les tracés étaient constitués par des complexes faits de pointes aiguës de grande amplitude, suivies d'ondes à sommet arrondi. Ces complexes se succèdent à la fréquence très constante de 3 cycles par seconde et ne sont qu'exceptionnellement localisés.

Dans l'épilepsie psychomotrice, l'électroencéphalogramme est moins caractéristique et plus difficile à interpréter. On observe cependant, au niveau des régions temporales, des ondes rectangulaires à toit plat de grande amplitude et d'une fréquence de 4 cycles par seconde.

Dans l'épilepsie bravais-jacksonienne, on observe au moment de la crise des aspects électro-encéphalographiques similaires à ceux notés dans le grand mal, mais limités à une région déterminée du cortex.

Ces divers aspects de l'électro-encéphalogramme dans l'épilepsie présentent naturellement un grand intérêt diagnostique et leurs modifications sous l'influence des médicaments anti-épileptiques constituent un guide précieux pour le clinicien qui veut contrôler l'efficacité d'un traitement anticomitial. Malheureusement, il n'y a pas de parallélisme absolu entre l'effet de la thérapeutique sur les tracés et les résultats cliniques de celle-ci.

Il n'existe pas non plus de parallélisme constant entre les manifestations électriques de la maladie épileptique de l'Homme et celles de divers équivalents pharmacologiques de l'épilepsie utilisés pour étudier les anticonvulsivants. Cependant, l'électrophysiologie a une place de choix dans l'étude pharmacologique des anticonvulsivants, et la reproduction la plus fidèle possible chez l'animal des phénomènes électriques observés dans l'épilepsie humaine est l'un des objectifs essentiels de l'expérimentation en matière d'anti-épileptiques.

L'un des exemples les plus intéressants à ce point de vue est le pentétrazole qui provoque, lorsqu'il est administré massivement et rapidement à l'animal, des modifications électro-encéphalographiques très proches de celles observées dans la crise de grand mal, et, notamment, des pointes rapides qui se généralisent à l'ensemble du cortex. Cette similitude d'action reçoit même une application en électro-encéphalographie clinique, lorsqu'il s'agit de diagnostiquer une épilepsie chez un sujet qui ne présente pas, en dehors des crises, d'anomalies électro-encéphalographiques évidentes.

Le seuil d'apparition des anomalies électro-encéphalographiques provoquées par l'administration de pentétrazole est plus bas chez les épileptiques que chez les sujets normaux. Par ailleurs, l'administration par injection intraveineuse lente de pentétrazole à faible dose fait apparaître sur les tracés électro-encéphalographiques des bouffées corticales paroxystiques d'ondes lentes, de pointes-ondes ou de polypointes-ondes. Bien que ces manifestations électriques provoquées chez l'animal par le pentétrazole ne présentent pas les caractères de bilatéralité, de fréquence, de synchronisme et de symétrie du tracé observés dans le petit mal de l'Homme, nous avons vu que cette technique permet d'obtenir un équivalent pharmacologique utilisable pour l'étude des médicaments actifs sur le petit mal de l'enfant.

Par contre, si l'on considère la méthode de

l'"agene epilepsy" du Chien, qui a été proposée comme équivalent de l'épilepsie psychomotrice, on constate qu'elle ne reproduit pas les ondes lentes caractéristiques de cette forme d'épilepsie, mais donne lieu à l'apparition de pointes-ondes ou de pointes constituant des tracés tout à fait différents de ceux obtenus chez l'Homme. Ce modèle expérimental n'est donc pas satisfaisant au point de vue électro-encéphalographique et il en est d'ailleurs de même à d'autres points de vue.

Ces deux exemples illustrent bien les possibilités et les limites de l'expérimentation en matière d'anti-épileptiques, et s'il fallait une conclusion à ce premier chapitre, nous pourrions dire que le problème général de la valeur prévisionnelle de la pharmacologie par rapport à la thérapeutique se pose avec une acuité particulière lorsqu'il s'agit d'étudier des substances qui sont susceptibles d'être utilisées dans le traitement de la maladie épileptique.

Chapitre II

LES BENZODIAZEPINES ET LE TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE.

BUT DU PRESENT TRAVAIL.

La série chimique des 1,4-benzodiazépines, dont nous nous sommes proposé d'étudier quelques représentants au point de vue de leur activité anticonvulsivante, constitue depuis quelques années une source remarquable pour la thérapeutique. Il s'agit de substances douées de propriétés sédatives centrales et qui sont maintenant largement utilisées en tant que tranquillisants ou qu'hypnotiques. Elles sont le plus souvent administrées par voie buccale, mais le diazépam peut être administré par voie parentérale, auquel cas il manifeste une activité sédative importante qui s'installe rapidement mais qui est assez fugace. L'administration intraveineuse de diazépam est très utilisée pour calmer les malades agités et comme prémédication.

Ce sont RANDALL et coll. (41, 42, 43) qui ont mis en évidence pour la première fois les propriétés anticonvulsivantes du chlórdiazépoxyde et du diazépam et c'est à GASTAUT et coll. (19) que l'on doit la découverte des remarquables propriétés curatives du diazépam administré par voie parentérale dans les états de mal épileptiques. Ce sont également GASTAUT et coll. (20) qui ont été les premiers à utiliser avec succès le diazépam par voie orale dans le traitement de divers types de crises épileptiques et, notamment, dans le traitement des crises généralisées

non convulsives (absences typiques et atypiques).

Depuis l'introduction dans la thérapeutique de la série chimique des 1,4-benzodiazépines, il a été synthétisé un nombre considérable de dérivés de ce type et ces substances ont fait l'objet de travaux extrêmement nombreux et divers. Le plus souvent, elles se sont montrées très peu toxiques et douées de propriétés sédatives centrales et anticonvulsivantes qui, qualitativement, sont toujours sensiblement identiques et font de ces dérivés un groupe très homogène au point de vue pharmacologique.

Il ne nous est pas possible d'établir une bibliographie complète des benzodiazépines, mais nous citerons ici quelques-unes des publications qui nous semblent les plus marquantes.

En ce qui concerne les effets cliniques de ces substances, nous citerons, en plus des publications qui traitent des premières observations cliniques, les publications de GOLDMAN et SCHYNOLL (23) sur l'action du chlórdiazépoxyde vis-à-vis des troubles convulsifs, de BOYER (5) sur les propriétés anticonvulsivantes des benzodiazépines, de LOMBROSO (35) sur le traitement de l'état de mal épileptique par le diazépam, et de GASTAUT et coll. (21) sur les propriétés anti-épileptiques du Ro-5-4023.

Pour ce qui est de la pharmacologie, nous citerons les publications de SWINYARD et coll. (53) et de BANZIGER et coll. (1, 2) sur les propriétés anticonvulsivantes des benzodiazépines, de NGAI et coll. (39) sur les effets du diazépam sur les réflexes spinaux, de MENNEAR et RUDZIK (36, 44, 45) sur le mécanisme de l'action anticonvulsivante du chlórdiazépoxyde, de DE BONNEVAUX et coll. (11) sur l'action des benzodiazépines sur le système nerveux autonome, de FOURNADJEV, BOISMARE et LECHAT (16) sur l'effet du diazépam en association avec d'autres anticonvulsivants vis-à-vis de l'électrochoc chez la Souris, et de GUERRERO-FIGUEROA et coll. (24, 25) sur les effets des benzodiazépines sur les foyers épileptogènes corticaux et

sous-partiels.

Quant à la chimie des 1,4-benzodiazépines, nous citerons les travaux de STILWELL et coll. (49, 50, 51) et ceux de BILL et CHILDRRESS (3), ainsi que ceux de CAMO et coll. (4) et de DE SILVA et coll. (12) qui traitent des méthodes de dosage du diazépam.

Signalons enfin des travaux concernant la métabolisme du diazépam et qui sont dus à SCHWARTZ et coll. (46) et à VIALA et CAMO (7, 57, 58).

En ce qui concerne le traitement de l'épilepsie, le diazépam est devenu le médicament de choix de l'état de mal épileptique et nous avons vu qu'il était capable d'agir efficacement dans les absences. Il est naturel de se demander dans quelle mesure l'utilisation des benzodiazépines est capable de faire progresser la thérapeutique anti-épileptique. Pour répondre à cette question, il semble qu'il faille essentiellement emprunter deux voies de recherche : d'une part, chercher des dérivés qui, dans les indications déjà connues des benzodiazépines, soient doués d'une marge thérapeutique encore plus grande, autant que faire se peut, que celle du diazépam ; d'autre part, chercher à étendre les indications des benzodiazépines en matière de traitement anti-épileptique et, notamment, tenter de les appliquer au traitement de fond de l'épilepsie par administration orale. Au niveau de l'étape pharmacologique initiale, cela revient à effectuer une étude comparative de plusieurs substances sur le plan de leur toxicité et de l'intensité et de la durée de leur activité vis-à-vis de plusieurs techniques d'étude des anticonvulsivants simples et éprouvées ; dans ce même esprit, il est également possible de chercher à interpréter les résultats obtenus en fonction de la structure chimique des molécules étudiées dans le but de pouvoir ensuite appliquer des règles concernant les rapports entre structure et activité, mais il est bien évident que, dans ce domaine, il faut être extrêmement prudent avant d'arriver à des conclusions vraiment définitives.

Disposant de cinq benzodiazépines encore en expérimentation, nous nous sommes donc proposé d'étudier leurs propriétés anticonvulsivantes au moyen de méthodes pharmacologiques classiques, afin de déterminer l'intensité et la cinétique de leur activité lorsqu'elles sont administrées par voie buccale. Nous avons également étudié dans les mêmes conditions trois autres benzodiazépines déjà utilisées en thérapeutique, à savoir le chlórdiazépoxyde (Librium*), le diazépam (Valium*) et le nitrazépam (Mogadon*). La toxicité de ces molécules ayant déjà fait l'objet d'études quantitatives précises, nous n'avons pas effectué d'expérimentation particulière à cet égard; nous avons cependant eu l'occasion de faire quelques observations qualitatives sur les propriétés dépressives centrales de ces substances et nous les avons notées au passage.

La discussion des résultats que nous avons obtenus au cours de cette expérimentation portera donc essentiellement sur deux points :

- d'une part, tenter de prévoir les perspectives thérapeutiques éventuelles offertes par une ou plusieurs de ces molécules, c'est-à-dire chercher dans quelle mesure telle ou telle substance est plus particulièrement active sur un équivalent pharmacologique donné de l'épilepsie et, en admettant que l'intensité de l'activité soit satisfaisante, voir si cette activité se prolonge suffisamment longtemps pour envisager l'utilisation de la substance dans d'autres indications que le traitement des manifestations épileptiques aiguës ;

- d'autre part, essayer de dégager, de cette étude d'une série de substances très voisines au point de vue structure chimique, les rapports qui peuvent éventuellement exister entre l'action pharmacologique et la structure moléculaire.

Enfin, il nous est apparu que, parmi les différentes diazépines étudiées, l'une d'elles possédait des propriétés anticonvulsivantes particulièrement remarquables, eu égard à sa faible toxicité et à son

action sédatrice centrale modérée. Cette substance a fait l'objet d'une étude pharmacologique détaillée en ce qui concerne ses propriétés anticonvulsivantes, et il nous a paru intéressant d'exposer ici les résultats obtenus et de les discuter.

DEUXIÈME PARTIE

EXPERIMENTATION

Chapitre I

MATERIEL ET METHODES

I- SUBSTANCES EXPERIMENTEES. (1) *****

Les dénominations chimiques, les numéros de code, les dénominations communes (éventuellement) et les noms déposés (éventuellement) des substances qui ont fait l'objet de notre expérimentation sont respectivement les suivants :

- oxyde-4 de chloro-7-méthylamino-2-phényl-5-3 H-benzodiazépine-1,4 - (Ro-5-0690 - chlórdiazépoxide - Librium*)
- chloro-7-dihydro-2,3-méthyl-1-phényl-5-1 H-benzodiazépine-1,4-one-2- (Ro-5-2807/0 - diazépam - Valium*)
- nitro-7-phényl-5-dihydro-1,3-2 H-benzodiazépine-1,4-one-2- (Ro-4-5360 - nitrazépam - Mogadon*)
- nitro-7-(chloro-2-phényl)-5-dihydro-1,3-2 H-benzodiazépine - 1,4- (Ro-5-4023)
- chloro-7-dihydro-2,3-méthyl-1-phényl-5-1 H-benzodiazépine-1,4 - (Ro-5-4556/1 - médazépam - Nobrium*)

- oxyde-4 de chloro-7-phényl-5-dihydro-1,3-2 H-benzodiazépine-1,4-one-2 - (Ro-5-2092)
- chloro-7-phényl-5-dihydro-1,3-2 H-benzodiazépine-1,4-one-2 - (Ro-5-2180)
- chloro-7-dihydro-2,3-N-diéthylaminoéthyl-1-(fluoro-2-phényl)-5-1 H-benzodiazépine-1,4-one-2 - (Ro-5-6901/3).

Les formules développées de ces corps sont indiquées dans le tableau I.

Leurs doses létales 50 sont les suivantes (en mg/kg administrés per os chez la Souris) :

- chlórdiazépoxyde	:	500
- diazépam	:	700
- nitrazépam	:	2.800
- Ro-5-4023	>	4.000
- médazépam	:	1.070
- Ro-5-2092	>	5.000
- Ro-5-2180	:	920
- Ro-5-6901/3	:	500

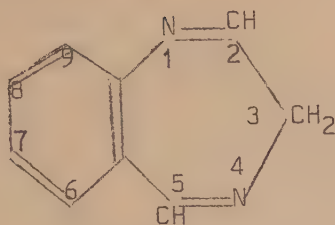
Deux de ces doses sont connues avec une approximation dont nous n'avons pas jugé nécessaire de tenir compte.

Ces huit molécules présentent entre elles des analogies et des différences de détail sur le plan de la structure chimique qui peuvent être répertoriées comme suit.

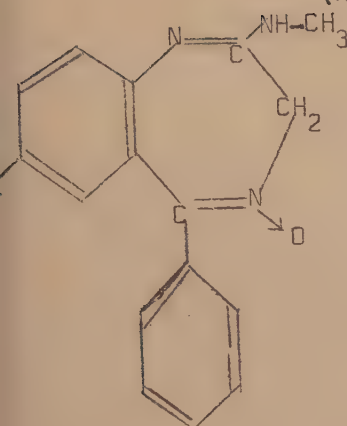
Deux dérivés sont nitrés en 7, à savoir le nitrazépam et le Ro-5-4023 qui ne diffère du précédent que par la présence d'un atome de chlore en 2 sur le radical phényl fixé en 5.

(1) Nous remercions vivement les Laboratoires HOFFMAN-LA ROCHE, qui nous ont procuré les substances pures nécessaires à nos essais.

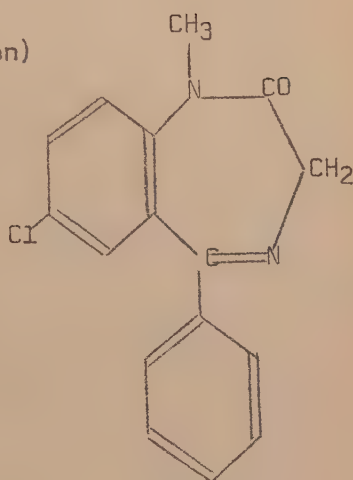
T A B L E A U I



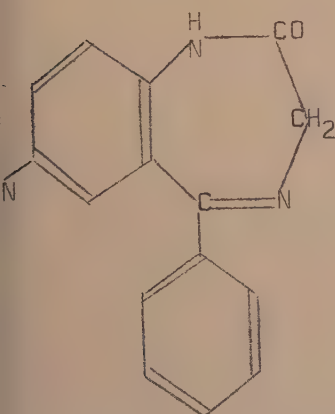
DIAZEPINE
(numérotation)



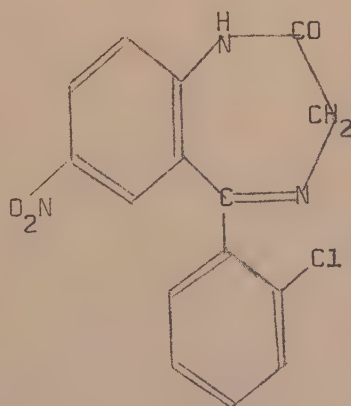
CHLORDIAZEPOXIDE
Ro-5-0690
Librium*



DIAZEPAM
Ro-5-2807/0
Valium*



NITRAZEPAM
RO-5-5360
Mogadon*

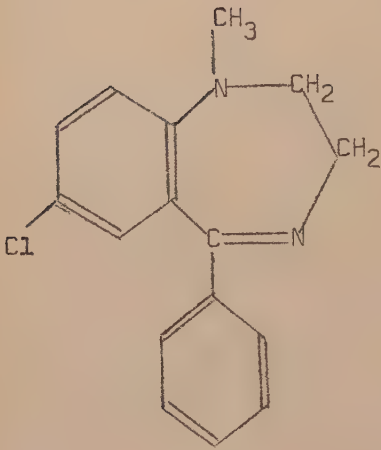


Ro-5-4023

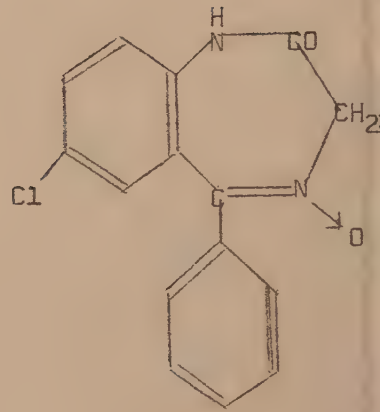
FORMULES DEVELOPPEES des BENZODIAZEPINES ETUDIEES

TABLEAU I

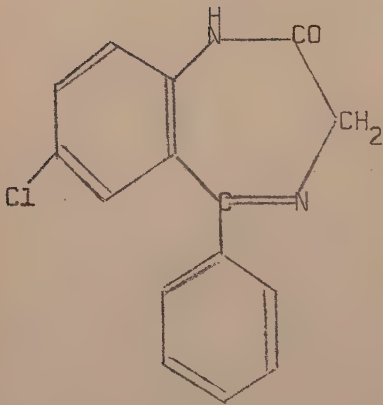
(suite)



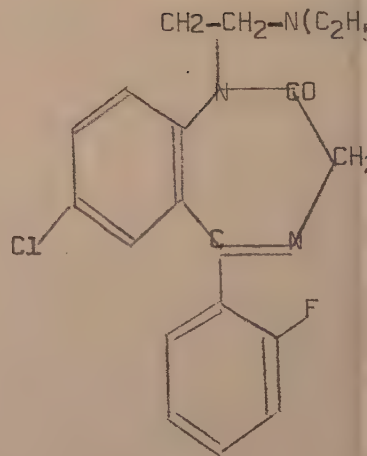
MEDAZEPAM
Ro-5-4556/1
Nobrium*



Ro-5-2092



Ro-5-2180



Ro-5-6901/3

Les six autres corps sont chlorés en 7.

L'un de ces huit dérivés est fluoré en 2 sur le radical phényl-5 ; il s'agit du Ro-5-6901/3.

Toutes ces molécules sont saturées en 1, à l'exception du chlórdiazépoxyde.

Une seule de ces molécules est insaturée en 2 ; il s'agit du chlórdiazépoxyde.

Deux de ces corps sont oxydés sur l'azote en 4 ; il s'agit du chlórdiazépoxyde et du Ro-5-2092 qui est un métabolite du précédent.

Cinq de ces substances ont un groupe carbonyle en 2 ; ce sont le diazépam, le nitrazépam, le Ro-5-4023, le Ro-5-2092, le Ro-5-2180 et le Ro-5-6901/3.

Enfin, nous noterons que le médazépam et le diazépam sont porteurs d'un groupement méthyle sur l'azote en 1, que le Ro-5-6901/3 présente un groupement diétyl-amino-éthyle sur l'azote en 1 et que le chlórdiazépoxyde présente un groupement méthyl-amino sur le carbone en 2.

II- METHODES PHARMACOLOGIQUES UTILISEES.

Nous avons fait appel à deux techniques pharmacologiques simples et bien éprouvées, à savoir l'électrochoc maximal chez la Souris et la perfusion intraveineuse lente de pentétrizole, également chez la Souris.

Les animaux utilisés étaient des souris albinos mâles (Carworth Farms), d'un poids compris entre 18 et 22 grammes. Nous avons choisi d'expérimenter chez la Souris, car cet animal est très largement utilisé pour l'étude des anticonvulsivants, ce qui permet des comparaisons utiles, et, de plus, parce

qu'il nous fallait utiliser une dizaine d'animaux pour chaque point des courbes action-dose et action-temps que nous avons établies (sans compter les témoins), afin d'obtenir des résultats interprétables sur le plan statistique, d'où l'obligation d'utiliser pour l'ensemble de l'expérimentation un très grand nombre d'animaux (environ 4.000). Les souris pouvaient s'alimenter et boire librement, sauf pendant le bref moment où elles étaient retirées de leurs cages, pesées, marquées et utilisées dans les essais. Cette précaution est indispensable, car des souris à jeun et hydropéniques réagissent de façon très variable aux agents convulsivants et sont inutilisables.

Les essais ont été réalisés dans un laboratoire dont la température ambiante était de $22^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ}$. Les substances étudiées étaient administrées per os à l'aide d'une sonde oesophagienne. Dans la plupart des cas, il s'agissait de dérivés insolubles qui ont été utilisés sous forme d'une suspension dans une solution de gomme arabique à 5 p. 100 préparée au mortier et soigneusement agitée avant chaque administration. Le médazépam est incompatible avec la gomme en présence de laquelle il donne lieu à l'apparition d'une coloration jaune orange vif ; il a été utilisé en suspension dans une solution de méthylcellulose à 1 p. 100. Le Ro-5-6901/3 est un dérivé soluble et a été utilisé en solution aqueuse.

La technique d'électrochoc maximal que nous avons employée est très classique et a été décrite par de nombreux auteurs. Elle consiste à faire passer pendant 0,2 seconde, à travers l'encéphale de la souris, un courant alternatif de 50 périodes avec une différence de potentiel de 45 volts. On utilise des électrodes cornéennes appliquées sur les yeux de l'animal maintenus ouverts et préalablement humectés avec une solution isotonique de chlorure de sodium, afin d'obtenir un bon contact. Il est indispensable de maintenir fermement l'animal et d'appliquer correctement les électrodes sur les cornées, faute de quoi le passage du courant est insuffisant et la crise

convulsive ne se produit pas ou est incomplète, même chez un animal non protégé, ce qui constitue une cause d'erreur importante. L'impulsion électrique est délivrée par un neuro-excitateur du type GL 260 T (Société RACIA, Bordeaux).

Dans ces conditions, on obtient, chez un animal non protégé, une crise convulsive tonico-clonique qui se déroule comme suit : phase tonique durant environ 5 à 10 secondes, avec opisthotonos et extension des membres postérieurs, suivie d'une phase clonique d'une durée de 10 à 15 secondes, avec mouvement de pédalage des membres antérieurs et postérieurs, suivie elle-même d'une phase résolutive pendant laquelle l'animal est immobile, prostré et réfractaire à une nouvelle impulsion électrique. L'animal survit toujours à cette crise convulsive.

Avant de procéder à l'électrochoc chez les souris traitées, il est nécessaire de vérifier chaque jour, sur 5 animaux témoins, qu'avec les constantes choisies, on obtient bien une crise complète. Il est parfois nécessaire d'augmenter légèrement le voltage pour obtenir 100 p. 100 de crises tonico-cloniques complètes chez les témoins. Pour chaque expérience (correspondant à une dose donnée administrée depuis un temps donné), nous avons utilisé 10 animaux traités et nous avons retenu comme critère de protection l'absence de crise tonique. Dans la très grande majorité des cas, une protection partielle se manifeste sur un lot d'animaux par la protection complète d'un certain pourcentage d'animaux, alors que chez les autres souris, une crise tonique complète se produit. Cependant, il est possible d'observer le déroulement de crises toniques incomplètes avec extension partielle des membres postérieurs, auquel cas nous avons coté l'intensité des crises de 1 croix à 3 croix.

Dans l'ensemble, cette technique ne nous a pas donné de difficultés particulières ; les résultats sont bien reproductibles, la manipulation est simple et rapide.

La technique de perfusion lente et continue de pentétrazole par voie intraveineuse a été particulièrement bien étudiée par JENNEY et PFEIFFER (28). Elle consiste à injecter lentement et de façon continue au moyen d'un perfuseur à débit constant, une solution peu concentrée de pentétrazole dans la veine latérale de la queue d'une souris. L'animal est placé sous une cloche de verre solidement fixée, à l'intérieur de laquelle il est relativement libre et peut être observé facilement. La queue de la souris dépasse à l'extérieur et elle est tenue par l'opérateur qui procède à la perfusion. La mise en place de l'aiguille dans la veine caudale nécessite un peu d'habitude et peut être facilitée en trempant au préalable la queue de la souris dans de l'eau chaude, ce qui dilate les veines d'une façon importante. Les aiguilles utilisées ont une longueur de 15 mm et un calibre de 0,5 mm. Le dispositif de perfusion était un appareil de marque BRAUN type 1833, à vitesse réglable, muni d'une seringue de 50 ml, ce qui constitue un volume suffisant pour un assez grand nombre d'expériences. La solution de pentétrazole injectée était à 0,5 p. 100 dans du soluté isotonique de chlorure de sodium. La vitesse de perfusion était de 0,5 ml par minute.

Dans ces conditions, on observe chez un animal non traité une succession de phénomènes convulsifs qui se déroule le plus souvent comme suit : on note en premier lieu des manifestations initiales que nous avons dénommées "premiers signes" et qui sont assez variées ; il s'agit de myoclonies se traduisant par des tressaillements musculaires, un tremblement plus ou moins généralisé, des soubresauts, des mâchonnements, des mouvements des membres antérieurs simulant le comportement de l'animal qui "fait sa toilette" ; on peut noter également des cris ; ces premiers signes apparaissent environ 15 à 20 secondes après le début de la perfusion. Très peu de temps après, soit environ 20 à 25 secondes après le début de la perfusion, survient une crise convulsive clonique souvent inaugurée par un cri ; cette crise est brève et inconstante et il est parfois difficile d'affirmer

qu'elle a eu lieu, car elle est suivie de mouvements cloniques séparés par des phases de repos de durée variable et dont les premiers peuvent être pris pour une véritable crise clonique s'ils se prolongent quelque peu. Pour définir la crise clonique, il faudrait donc fixer un critère de durée de façon assez arbitraire, et certains estiment, par exemple, que la crise clonique doit durer au moins 3 secondes. Par ailleurs, cette crise clonique, déjà mal individualisée chez les animaux témoins, est encore moins nette chez les animaux partiellement protégés; il nous a donc semblé impossible d'en tenir compte pour évaluer de façon précise une action anticonvulsivante. En dernier lieu, on observe, environ 50 secondes après le début de la perfusion, une crise tonique dont le déroulement est très rapide : elle est souvent annoncée par un cri, puis il se produit une flexion suivie d'une extension complète des membres postérieurs avec extension tonique de tout le corps, extension des membres antérieurs et apnée. Cette crise provoque généralement la mort de l'animal en quelques secondes, mais, lorsque la mort n'est pas immédiate, on constate, après une phase d'immobilité, une reprise de la respiration et l'installation d'un état convulsif avec mouvements cloniques qui peut durer plus d'une heure, mais aboutit toujours à la mort si l'animal n'a pas reçu d'anticonvulsivant.

Chez les animaux traités par une substance active, certains de ces phénomènes sont abolis, diminués ou retardés, mais la perfusion de pentétrazole provoque toujours des manifestations convulsives diverses. Exceptionnellement, nous avons observé des crises toniques survenant très tardivement, soit au cours d'une perfusion prolongée, soit plusieurs minutes à plusieurs dizaines de minutes après l'arrêt de la perfusion, chez des souris dont le comportement était normal ou chez des souris en état convulsif.

Estimant qu'après une perfusion prolongée de pentétrazole, les manifestations observées ont une pathogénie complexe dans laquelle interviennent divers effets toxiques du pentétrazole et peut-être

les importantes modifications d'équilibre hydro-électrolytique et de volémie provoquées par l'injection intraveineuse de plusieurs millilitres d'une solution isotonique de chlorure de sodium chez un animal pesant une vingtaine de grammes, nous nous sommes fixé quelque peu arbitrairement une limite quant à la durée de la perfusion et nous n'avons pas tenu compte des crises toniques survenant plus de 5 minutes après le début de la perfusion. D'autre part, si, dans la plupart des cas, l'animal meurt dès la fin de la crise tonique ou survit lorsque celle-ci ne survient pas, nous avons observé des morts tardives se produisant dans des circonstances très diverses. Il est donc difficile d'apprécier le pouvoir protecteur des substances expérimentées vis-à-vis de l'effet létal de la perfusion de pentétra-zole. Cependant, ce pouvoir protecteur semble parfois lié à l'activité anticonvulsivante de la substance et nous avons noté la proportion de morts observées chez les animaux traités. Chez les témoins, la létalité est extrêmement voisine de 100 p. 100 et nous avons effectué des comparaisons en considérant qu'elle était égale à 100 p. 100.

Pour quantifier les effets protecteurs des substances étudiées vis-à-vis des manifestations convulsives provoquées par la perfusion intraveineuse continue de pentétra-zole, nous avons retenu trois paramètres dont les variations nous semblent particulièrement intéressantes à considérer et bien reproductibles, tout au moins en ce qui concerne les deux premiers. Il s'agit : 1)- de la dose totale de pentétra-zole administrée au moment où apparaissent les premiers signes ; 2)- de la dose totale de pentétra-zole administrée au moment où survient la crise tonique, et 3)- du pourcentage de crises toniques observées. Chez les animaux partiellement protégés, ces dernières sont souvent, contrairement à ce que l'on observe avec l'électrochoc, des crises avec extension incomplète, et nous avons dû exprimer leur intensité à l'aide d'une cotation allant de 1 croix à 3 croix.

Les temps de perfusion indiqués ci-dessus comme correspondant à l'apparition des premiers signes, de la crise clonique et de la crise tonique, chez les animaux témoins, sont approximatifs et sont en réalité assez variables. Il y a, en effet, pour un lot d'animaux donné, une dispersion assez importante des chiffres correspondant aux doses de pentétra-zole nécessaires pour faire apparaître tel ou tel phénomène convulsif. De plus, on peut constater des variations assez importantes des moyennes d'un jour à l'autre, liées probablement aux conditions ambiantes. Il est donc nécessaire d'utiliser chaque jour un nouveau lot d'animaux témoins et de faire le rapport entre les moyennes obtenues chez les animaux traités et les moyennes obtenues chez les témoins du jour. Nous avons utilisé 10 animaux témoins chaque jour et, dans ces conditions, les résultats obtenus sont reproductibles et satisfaisants au point de vue statistique.

Chez les animaux témoins, la dose de pentétra-zole nécessaire pour faire apparaître les premiers signes est de 35,5 mg/kg en moyenne (37,5 mg/kg pour JENNEY et PFEIFFER) ; celle nécessaire pour provoquer la crise clonique est de 46,5 mg/kg en moyenne, et celle nécessaire pour faire apparaître la crise tonique est de 97 mg/kg en moyenne (112,5 mg/kg pour JENNEY et PFEIFFER).

De même que l'électrochoc, la technique de perfusion intraveineuse continue de pentétra-zole ne nous a pas posé de problèmes importants sur le plan pratique. Nous avons retenu ces deux méthodes, d'une part parce qu'elles sont simples, rapides et économiques, et, d'autre part, parce que ce sont d'excellents tests pour la recherche d'une activité anticonvulsivante et qu'elles permettent une première orientation thérapeutique, l'électrochoc étant un équivalent pharmacologique classique du grand mal et la perfusion de pentétra-zole permettant d'aborder le problème de l'activité d'un médicament sur le petit mal, qu'il s'agisse du petit mal myoclonique avec les myoclonies inaugurales ou du petit mal pycnoleptique lorsqu'on compare les résultats obtenus avec la crise tonique pentétra-zoli-

que à ceux obtenus avec la crise tonique électrique. Un tel choix nous a paru justifié dans le cadre d'une étude qui est avant tout un "screening" pharmacologique, mais dont nous avons essayé de dégager d'éventuelles perspectives thérapeutiques.

Chapitre II

RÉSULTATS

Pour comparer entre elles, au point de vue activité anticonvulsivante, les huit benzodiazépines qui constituent l'objet de ce travail, nous avons étudié pour chacune d'elles l'activité en fonction de la dose et l'activité en fonction du temps. Pour faciliter les comparaisons, nous avons utilisé systématiquement des doses équitoxiques, la Dose létale 50 (DL 50) chez la Souris per os étant prise pour référence. Nous avons d'abord utilisé des doses élevées (2, 5 et 10 p. 100 de la DL 50), et il nous est apparu rapidement que, pour un certain nombre de dérivés, ces doses étaient beaucoup plus importantes et pouvaient être diminuées en obtenant encore une activité appréciable. Cela nous a permis de travailler avec des rapports Dose Active / DL 50 suffisamment faibles et d'obtenir des résultats plus interprétables que ceux obtenus avec les doses sub-toxiques, car nous nous plaçons ainsi dans une zone où la variation de l'activité en fonction de la dose est plus régulière.

I- ACTION EN FONCTION DE LA DOSE.

Dans tous les cas, les expériences ont été effectuées une heure après administration aux animaux de la substance expérimentée.

1)- Chlordiazépoxyde.

De tous les dérivés étudiés, le chlordiazépoxyde se montre le moins actif vis-à-vis des deux tests, à l'exception du Ro-5-6901/3 qui, s'il est un peu plus actif sur la crise pentétrazolique, l'est nettement moins sur l'électrochoc.

Les résultats obtenus avec le chlordiazépoxyde sont consignés dans le tableau II. En ce qui concerne les doses de pentétrazole, on constate qu'ils sont très significatifs à partir d'une dose de chlordiazépoxyde correspondant à 2 p. 100 de la DL 50. Par ailleurs, on remarque qu'il existe un net parallélisme entre l'action sur les premiers signes et l'action sur la crise tonique. Il y a également un certain parallélisme entre l'action sur la fréquence des crises toniques électriques et celle sur la fréquence des crises toniques pentétrazoliques. On peut enfin remarquer que l'action varie relativement peu en fonction de la dose, c'est-à-dire que la pente de la courbe action-dose est faible. Quant à l'action protectrice du chlordiazépoxyde contre l'effet létal du pentétrazole, elle semble parfaitement négligeable.

Il faut signaler que, quelle que soit l'importance des doses administrées, nous n'avons observé aucune modification manifeste du comportement des animaux et, en particulier, aucun trouble ataxique et aucune tendance au sommeil.

2)- Diazépam.

Cette diazépine est très active vis-à-vis de la crise pentétrazolique et modérément active vis-à-vis de l'électrochoc.

Les résultats obtenus avec le diazépam sont consignés dans le tableau III. Pour une dose de diazépam de 5,25 mg/kg, soit 0,75 p. 100 de la DL 50, on note déjà une différence très significative entre animaux témoins et animaux traités, en ce qui concer-

Action en fonction des doses

T A B L E A U II

CHLORIDIAZEPOXIDE

(1 h. après traitement)

DOSES	CRISE PENTETRAZOLIQUE				ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétrazole par rapport aux témoins		
% de DL 50			Premiers signes	Crise tonique	Pourcentage de crises toniques
1 (5 mg/kg)	100	70	10 ($\alpha < 0,9$)	50 ($\alpha < 0,01$)	100
2 (10 mg/kg)	100	66	109 ($\alpha < 0,001$)	130 ($\alpha < 0,001$)	60
5 (25 mg/kg)	80	66	88 ($\alpha < 0,001$)	128 ($\alpha < 0,001$)	66
10 (50 mg/kg)	100	48	171 ($\alpha < 0,001$)	223 ($\alpha < 0,001$)	22

TABLEAU III

DIAZEPAM

(1 h. après traitement)

Action en fonction des doses

DOSES	CRISE PENTETRAZOLIQUE			ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétrazole par rapport aux témoins	
% de DL 50				
0,5 (3,5 mg/kg)	100	73	Premiers signes 24 ($\alpha < 0,2$)	Crise tonique 31 ($\alpha < 0,05$)
0,75 (5,25 mg/kg)	10	83	90 ($\alpha < 0,001$)	193 ($\alpha < 0,001$)
1 (7 mg/kg)	100	70	116	215
2 (14 mg/kg)	100	58	186	191
5 (35 mg/kg)	100	40	233	317
10 (70 mg/kg)	78	14	176	262
				45
				42
				0
				0

ne les doses de pentétrazone nécessaires pour faire apparaître les premiers signes et la crise tonique. Lorsqu'on atteint des doses correspondant à 5 et 10 p. 100 de la DL 50, les variations des résultats deviennent difficilement interprétables et l'activité anticonvulsivante du diazépam semble avoir atteint son maximum. On peut constater qu'il existe un net parallélisme entre l'action du diazépam sur les premiers signes provoqués par le pentétrazone et son action sur la crise tonique pentétrazonique, d'une part, et entre l'action de ce corps sur la fréquence des crises toniques pentétrazoniques et son action sur la fréquence des crises toniques électriques, d'autre part. Quant à l'action du diazépam sur l'effet léthal du pentétrazone, elle semble pratiquement négligeable.

Aux doses élevées équivalant à 5 et à 10 p. 100 de la DL 50, on note un certain degré d'ataxie et de diminution de la motilité, mais pas d'effet hypnotique vrai.

3)- Nitrazépam.

Le nitrazépam est l'un des dérivés les plus actifs, sinon le plus actif, parmi ceux que nous avons étudiés.

Le tableau IV rassemble les résultats que nous avons obtenus avec ce produit. Etant donné la puissance de l'activité anticonvulsivante du nitrazépam, il était inutile d'aller jusqu'à la dose correspondant à 10 p. 100 de la DL 50. Avec 5 p. 100 de la DL 50, il y a déjà suppression complète des crises toniques pentétrazoniques. Les différences entre les doses de pentétrazone perfusées aux souris témoins et celles perfusées aux souris traitées sont déjà significatives avec 0,06 p. 100 de la DL 50 et sont hautement significatives avec 0,125 p. 100 de la DL 50. On constate que les effets du nitrazépam sur la crise tonique pentétrazonique sont très parallèles à ses effets sur les premiers signes et qu'il est particu-

lièrement actif sur les premiers signes. Si l'on compare ses effets sur la fréquence des crises toniques pentétrazoliques à ceux qu'il exerce sur la fréquence des crises toniques électriques, on constate également des variations assez semblables. Enfin, il faut noter que le nitrazépam exerce à forte dose une action protectrice non négligeable contre l'effet létal du pentétrazole. Cette action n'apparaît qu'à des doses supprimant plus de 50 p. 100 des crises toniques.

Quant à l'effet du nitrazépam sur le comportement des souris, nous n'avons constaté aucune modification avec des doses faibles (0,06 pour 100 - 0,125 p. 100 de la DL 50), mais déjà actives sur les effets du pentétrazole, alors qu'aux doses élevées (2 à 5 p. 100 de la DL 50), une activité hypnotique importante apparaît et s'accompagne d'un état d'excitation paradoxale avec de brèves périodes d'agitation, d'hypermotilité et des soubresauts. Cet état d'excitation est particulièrement net à la dose intermédiaire correspondant à 1 p. 100 de la DL 50.

4)- Ro-5-4023.

Nous ne présentons ici que les résultats obtenus avec ce produit à des doses élevées (2, 5 et 10 p. 100 de la DL 50). Les effets de doses beaucoup plus faibles ont été étudiés par LECHAT et coll. (31), dans le cadre d'un travail spécialement consacré aux propriétés anticonvulsivantes du Ro-5-4023 et effectué dans les mêmes conditions que celles du présent travail.

Nous avons rassemblé les principales données dans le tableau V. Ce produit est, dans l'ensemble, très actif sur la crise pentétrazolique, mais relativement peu actif sur la crise électrique. Les différences entre animaux témoins et animaux traités, en ce qui concerne les doses de pentétrazole nécessaires pour provoquer les différents symptômes, sont hautement significatives dès la plus faible dose que nous

T A B L E A U IV

NITRAZEPAM

(1 h. après traitement)

Action en fonction des doses

DOSES	CRISE PENTETRAZOLIQUE			ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentetrazole par rapport aux témoins	Pourcentage de crises toniques
% de DL 50			Premiers signes	Crise toniques
0,06 (1,68 mg/kg)	100	93	72 ($\alpha \neq 0,02$)	79 ($\alpha < 0,01$)
0,125 (3,50 mg/kg)	100	96	123 ($\alpha < 0,001$)	172 ($\alpha < 0,001$)
1 (28 mg/kg)	100	56	340	267
2 (56 mg/kg)	55	22	383	323
5 (140 mg/kg)	11	0	450	0

DOSES	CRISE PENTETRAZOLIQUE			ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétraazole Rapport aux témoins	Pourcentage de crises toniques
% de DL 50			Premiers signes	
0,001 (0,04 mg/kg)			10	23
0,005 (0,2 mg/kg)			35	30
0,025 (1 mg/kg)			12	122
0,125 (5 mg/kg)			92	286
0,625 (25 mg/kg)				
1,25 (50 mg/kg)			130	265
2 (80 mg/kg)	100	23	265 ($\alpha < 0,001$)	371 ($\alpha < 0,001$)
5 (200 mg/kg)	100	22	185	306
10 (400 mg/kg)	89	25	250	322
				40
				33
				0

avons utilisée, soit 2 p. 100 de la DL 50. LECHAT et coll. ont constaté une action déjà sensible dès la dose très faible de 0,2 mg/kg, soit 0,005 p. 100 de la DL 50. On remarquera que le Ro-5-4023 agit de façon beaucoup plus intense sur la crise tonique que sur les premiers signes et que cette spécificité d'action est particulièrement nette avec les doses faibles. On remarquera également que si le Ro-5-4023 n'agit pas sur l'électrochoc aux faibles doses, il est capable, à dose élevée, de supprimer complètement les crises toniques électriques, ce qui n'est pas le cas pour les crises toniques pentétrazoliques. Enfin, il faut noter que ce produit semble pratiquement dénué d'effet protecteur contre l'effet léthal du pentétrazole.

Quant à l'effet du Ro-5-4023 sur le comportement des animaux, nous n'avons constaté un effet hypnotique net qu'aux doses très élevées et nous avons noté alors des phénomènes d'excitation paradoxale.

5)- Médazépam.

Comme le montre le tableau VI, ce dérivé est assez peu actif vis-à-vis des deux tests que nous avons utilisés. Cependant, les résultats obtenus sont nettement significatifs dès la dose de 5,35 mg/kg, soit 0,5 p. 100 de la DL 50, si l'on considère l'augmentation des doses de pentétrazole par rapport aux animaux témoins. Le médazépam agit sensiblement de la même façon sur les premiers signes et sur la crise tonique. Sur l'électrochoc, ce produit n'agit qu'à des doses assez importantes, mais peut supprimer complètement les crises toniques électriques lorsqu'il est administré à une dose équivalant à 10 p. 100 de la DL 50. Il n'a aucune action protectrice contre l'effet léthal du pentétrazole.

A haute dose, ce dérivé possède une action hypnotique très nette, mais qui se manifeste lentement.

(1 h. après traitement)

Action en fonction des doses

DOSES	CRISE PENTETRAZOLIQUE				ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétrazole rapport aux témoins	Pourcentage de crises toniques	
% de DL 50			Premiers signes	Crise tonique	
0,125 (6,25 mg/kg)	100	83	79 ($\chi^2 < 0,001$)	96 ($\chi^2 \neq 0,001$)	100
0,25 (12,5 mg/kg)	90	90	103	136	96
0,5 (25 mg/kg)	90	70	153	189	73
0,75 (37,5 mg/kg)					40
¹ (50 mg/kg)	78	26	105	216	0
² (100 mg/kg)	50	10	149	177	0
⁵ (250 mg/kg)	40	0	163		0

(1 h. après traitement) Action en fonction des doses

DOSES	CRISE PENTETRAZOLIQUE				ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétrazole rapport aux témoins	Pourcentage de crises toniques	
% de DL 50					
0,25 (2,3 mg/kg)	100	92	Premiers signes 53 ($\alpha < 0,001$)	Crise tonique 97 ($\alpha < 0,001$)	83
0,5 (4,6 mg/kg)	100	100	73	52	86
1 (9,2 mg/kg)	100	70	141	132	50
2 (18,4 mg/kg)	100	100	84	213	23
5 (46 mg/kg)	38	8	172	341	0

nettement à partir d'une dose correspondant à 1 p. 100 de la DL 50. A dose élevée (5 p. 100 de la DL 50), le Ro-5-2180 est capable d'antagoniser partiellement l'effet létal du pentétrazole.

L'observation des animaux traités par le Ro-5-2180 montre que ce dérivé est doué de propriétés hypnotiques assez importantes.

8)- Ro-5-6901/3.

Les résultats obtenus avec cette substance sont consignés dans le tableau IX. On peut constater que le Ro-5-6901/3 est pratiquement inactif sur l'électrochoc, mais qu'il protège nettement les souris contre les effets convulsivants de la perfusion de pentétrazole. En effet, il augmente de façon très significative les doses de pentétrazole qui provoquent les phénomènes convulsifs dès la dose de 2,5 mg/kg, soit 0,5 p. 100 de la DL 50. L'intensité de son activité sur la crise tonique pentétrazolique est sensiblement la même que celle sur les premiers signes. Aux doses expérimentées, il n'a aucune action sur l'effet létal de la perfusion de pentétrazole.

L'observation des animaux traités montre que le Ro-5-6901/3 est pratiquement dépourvu de propriétés hypnotiques.

II- ACTION EN FONCTION DU TEMPS.

L'étude de la cinétique d'action des huit dérivés qui ont fait l'objet de notre expérimentation a été effectuée de deux façons : nous avons étudié, d'une part les effets anticonvulsivants (sur les deux tests utilisés) de tous les dérivés, 1 heure, 3 heures, 6 heures et 24 heures après administration d'une dose correspondant dans tous les cas à 5 p. 100

de la DL 50 ; nous avons, d'autre part, étudié les variations d'action en fonction du temps des dérivés les plus actifs à des doses sensiblement équivalentes. Pour cette dernière série d'expériences, nous avons choisi pour l'électrochoc des doses qui suppriment environ 50 p. 100 des crises toniques 1 heure après administration et, pour la perfusion de pentétilazole, des doses qui, 1 heure après administration, laissent persister 50 à 100 p. 100 des crises toniques et provoquent une augmentation de la dose de pentétilazole nécessaire pour faire apparaître la crise tonique comprise entre 100 et 200 p. 100 par rapport aux témoins. Avec les doses équivalentes, les expériences ont été effectuées 1 heure, 3 heures et 5 heures après traitement.

1)- Chlordiazépoxide.

Ce dérivé est, comme nous l'avons vu, un très médiocre anticonvulsivant et nous n'avons étudié son activité en fonction du temps qu'à la dose de 25 mg/kg, soit 5 p. 100 de la DL 50. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau X. A cette dose, son action sur la crise pentétilazolique dure au moins 6 h., mais s'est complètement dissipée au bout de 24 heures. Entre 1 h. et 6 h., il semble que l'intensité de cette action varie peu, qu'il s'agisse des premiers signes ou de la crise tonique. Quant aux effets obtenus avec cette même dose sur l'électrochoc, ils décroissent rapidement avec le temps et sont déjà très faibles au bout de 6 h. et sont négligeables au bout de 24 h. (le chiffre de 90 p. 100 des crises toniques ne peut pas être considéré comme indiquant une protection partielle).

2)- Diazépam.

Les résultats obtenus avec le diazépam sont rassemblés dans le tableau XI. Avec 5 p. 100 de la DL 50, l'intensité de l'action sur la crise pentétilazolique est sensiblement constante entre 1 h. et 6 h.

T A B L E A U IX

Action en fonction des doses

RO - 5 - 6901/3
(1 h. après traitement)

DOSES	CRISE PENTETRAZOLIQUE				ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétrazole rapport aux témoins	Pourcentage de crises toniques	
% de DL 50			Premiers signes	Crise tonique	
0,5 (2,5 mg/kg)	100	100	60 ($\alpha \neq 0,001$)	131 ($\alpha < 0,001$)	
1 (5 mg/kg)	100	89	77	163	
2 (10 mg/kg)	100	51	136	136	100
5 (25 mg/kg)	100	37	94	314	78
10 (50 mg/kg)	100	26	236	232	70

T A B L E A U X

CHLORDIAZEPOXIDE

Action en fonction du temps

Dose : 5 % de la DL 50 (25 mg/kg)

TEMPS	CRISE PENTETRAZOLIQUE				ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétazole rapport aux témoins	Pourcentage de crises toniques	
			Premiers signes	Crise tonique	
1 h.	80	66	88	128	66
3 h.	100	89	91	69	75
6 h.	100	75	79	110	80
24 h.	100	100	0	29	90

DIAZEPAM T A B L E A U XI Action en fonction du temps

TEMPS	CRISE PENTETRAZOLIQUE				ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétraazole rapport aux témoins	Pourcentage de crises toniques	
			Premiers signes	Crise tonique	
			DL 50 (35 mg/kg)		
1 h.	100	40	233	317	0
3 h.	88	33	175	273	5
6 h.	88	33	234	218	38
24 h.	100	90	76	179	90
			la DL 50 (5,25 mg/kg)		Dose = 1 % DL 50 (7 mg/kg)
1 h.	100	83	90	193	45
3 h.	100	80	70	108	100
5 h.	100	84	68	126	100

après l'administration et elle est encore assez importante 24 h. après. Les effets sur les premiers signes et sur la crise tonique évoluent à peu près parallèlement dans le temps. Quant à l'action sur l'électrochoc, elle est intense au bout d'une heure, puis diminue progressivement, mais est encore très importante à la 6ème heure ; au bout de 24 h., on peut considérer qu'elle s'est complètement dissipée.

Avec 0,75 p. 100 de la DL 50, l'action du diazépam sur la crise pentétrazolique diminue légèrement en intensité de 1 h. à 5 h. après le traitement, mais elle est encore très nette 5 h. après l'administration. A la dose de 7 mg/kg, soit 1 p. 100 de la DL 50, l'action du diazépam sur la crise tonique électrique se dissipe rapidement, puisqu'on observe 45 p. 100 de crises toniques au bout d'une heure et que la protection a complètement disparu au bout de 3 h..

3)- Nitrazépam.

Les résultats obtenus avec le nitrazépam sont consignés dans le tableau XII. Avec 5 p. 100 de la DL 50, l'activité anticonvulsivante de ce produit est intense et prolongée. Il y a abolition complète de la crise tonique pentétrazolique pendant au moins 3 h., une augmentation très importante des doses de pentétrazole qui provoquent les symptômes pendant au moins 6 h., et une protection partielle contre l'effet létal du pentétrazole se prolongeant pendant au moins 6 h.. Au bout de 24 h., l'activité du produit vis-à-vis de la crise pentétrazolique est encore très nette. Vis-à-vis de la crise tonique électrique, le nitrazépam administré à cette dose protège complètement les animaux pendant au moins 3 h. et manifeste au bout de 6 h. une activité encore très intense, mais après 24 h. cet effet protecteur a complètement disparu.

Avec 0,125 p. 100 de la DL 50, le nitrazépam manifeste, vis-à-vis de la crise pentétrazolique, un effet anticonvulsivant qui dure au moins 5 h., et

dont l'intensité va en décroissant en ce qui concerne la crise tonique, mais se maintient en plateau pendant 5 h. pour ce qui est des premiers signes.

Avec 1 p. 100 de la DL 50, l'effet anticonvulsivant du nitrazépam vis-à-vis de l'électrochoc dure au moins 3 h., mais a complètement disparu au bout de 6 h..

4)- Ro-5-4023.

Nous avons rassemblé dans le tableau XIII les résultats obtenus avec ce produit en utilisant 5 p. 100 de la DL 50 et 0,125 p. 100 de la DL 50.

A la dose très importante de 200 mg/kg, soit 5 p. 100 de la DL 50, le Ro-5-4023 exerce vis-à-vis de la crise pentétrazolique une activité anticonvulsivante qui persiste au moins 24 h. et qui se manifeste surtout sur la crise tonique. Par ailleurs, à cette même dose, il protège les animaux contre la crise tonique électrique pendant au moins 6 h., avec un maximum d'intensité au bout de 3 h. ; après 24 h., cette protection est sensiblement nulle. Il faut noter qu'à cette dose, l'activité maximale du Ro-5-4023 semble être atteinte en 3 h. environ, qu'il s'agisse de la crise pentétrazolique ou de l'électrochoc.

Avec 0,125 p. 100 de la DL 50, on observe vis-à-vis de la crise pentétrazolique une activité anticonvulsivante qui est encore nette au bout de 5 h., mais qui a pratiquement disparu 8 h. après l'administration.

5)- Médazépam.

Les résultats obtenus avec ce produit sont rassemblés dans le tableau XIV. Avec 5 p. 100 de la DL 50, on observe sur la crise pentétrazolique un effet anticonvulsivant assez peu intense, mais qui semble ne décroître que lentement et qui est encore manifeste au bout de 24 h.. A la même dose, l'action du médazépam sur la crise tonique électrique dure au moins 6 h., mais ne se manifeste plus 24 h. après

T A B L E A U XII

NITRAZEPAMAction en fonction du temps

TEMPS	CRISE PENTETRAZOLIQUE				ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétrazole rapport aux témoins	Pourcentage de crises toniques	
			Premiers signes	Crises tonique	
		Dose = 5 % de la	DL 50 (140 mg/kg)		
1 h.	11	0	450	-	0
3 h.	60	0	218	-	0
6 h.	63	20	291	528	36
24 h.	100	96	81	130	100
		Dose = 0,125 % de	la DL 50 (3,5 mg/kg)		Dose = 1% DL 50 (28 mg/kg)
1 h.	100	96	123	172	40
3 h.	100	78	158	122	53
5 h.	100	100	132	74	100

T A B L E A U XIII

RO - 5 - 4023

Action en fonction du temps

TEMPS	CRISE PENTETRAZOLIQUE				ELECTROCHOC	
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétrazole rapport aux témoins	Premiers signes	Crise tonique	Pourcentage de crises toniques
		Dose = 5 %		de la DL 50	(200 mg/kg)	
1 h.	100	22	185		306	33
3 h.	90	23	219		354	0
6 h.	100	14	149		232	30
24 h.	100	60	84		139	90
		Dose = 0,125 %	de la DL 50	(5 mg/kg)		
1 h.	-	-	92		286	-
3 h.	-	-	114		159	-
5 h.	-	-	100		128	-
8 h.	-	-	28		46	-

TEMPS	CRISE PENTETRAZOLIQUE				ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétرازولو rapport aux témoins	Pourcentage de crises toniques	
			Premiers signes	Crise tonique	
		Dose = 5 %	de la DL 50	(53,5 mg/kg)	
1 h.	100	47	156	202	6
3 h.	100	18	76	307	60
6 h.	100	56	121	214	55
24 h.	100	84	71	129	100
		Dose = 1 %	de la DL 50	(10,7 mg/kg)	
1 h.	100	91	95	151	
3 h.	100	100	60	88	
5 h.	100	100	45	65	

l'administration du produit. Etant donné la faible activité du médazépam vis-à-vis de l'électrochoc, il ne nous a pas paru utile d'étudier à une dose plus faible son activité en fonction du temps.

Vis-à-vis de la crise pentétrazolique, le médazépam à la dose de 10,7 mg/kg, soit 1 p. 100 de la DL 50, manifeste une activité anticonvulsivante qui décroît progressivement, mais qui est encore appréciable 5 h. après son administration.

6)- Ro-5-2092.

Les résultats obtenus avec cette substance sont rassemblés dans le tableau XV. Avec 5 p. 100 de la DL 50, on observe une activité anticonvulsivante intense et prolongée. Vis-à-vis de la crise pentétrazolique, cette activité dure nettement plus de 24 h. et elle se manifeste surtout sur la crise tonique qui est complètement abolie pendant près de 6 h. et dont la fréquence est encore très faible après 24 h., puisqu'on n'en observe que 26 p. 100. Il faut noter également une protection partielle contre l'effet léthal du pentétrazole qui se manifeste pendant environ 6 h.. Vis-à-vis de la crise tonique électrique, cette activité est intense pendant plus de 6 h., puisqu'il y a suppression complète des crises pendant 6 h., mais elle semble s'être complètement dissipée 24 h. après l'administration du produit.

A la dose de 12,5 mg/kg, soit 0,25 p. 100 de la DL 50, le Ro-5-2092 agit pendant au moins 5 h. sur la crise pentétrazolique. A la dose de 37,5 mg/kg, soit 0,75 p. 100 de la DL 50, son action sur la crise tonique électrique est nette pendant au moins 3 h., mais a presque complètement disparu au bout de 5 h..

7)- Ro-5-2180.

Les résultats obtenus avec ce dérivé sont consignés dans le tableau XVI. A la dose de 46 mg/kg, soit 5 p. 100 de la DL 50, il manifeste vis-à-vis de

la crise pentétra-zolique une activité anticonvulsivante assez intense et prolongée qui porte surtout sur la crise tonique. Au bout de 24 h., cette activité est encore très appréciable. Quant à la protection contre l'effet létal du pentétra-zole, elle semble se manifester pendant environ 6 h.. A la même dose, le Ro-5-2180 protège complètement la Souris contre la crise tonique électrique pendant près de 6 h., mais cette protection a complètement disparu au bout de 24 h..

A la dose de 9,2 mg/kg, l'activité anticonvulsivante du Ro-5-2180 vis-à-vis de la crise pentétra-zolique ne varie pratiquement pas pendant les 5 h. qui suivent son administration, mais disparaît complètement en moins de 3 h., si l'on considère la protection contre la crise tonique électrique.

8)- Ro-5-6901/3.

Les résultats obtenus avec ce produit sont réunis dans le tableau XVII. Avec une dose correspondant à 5 p. 100 de la DL 50, il agit sur la crise pentétra-zolique pendant au moins 6 h., mais ne semble plus être actif 24 h. après son administration. Quant à son action sur la crise tonique électrique à cette même dose, elle est très faible et très fugace puisqu'elle dure à peine 3 h.. Etant donné la faible intensité de cette action, nous n'avons pas étudié ses variations en fonction du temps avec une dose plus faible.

Avec 1 p. 100 de la DL 50, on constate sur la crise pentétra-zolique une activité qui persiste pendant au moins 5 h..

T A B L E A U X V

Action en fonction du temps

R O - 5 - 2092

TEMPS	CRISE PENTETRAZOLIQUE				ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétraazole rapport aux témoins	Premiers signes	Pourcentage de crises toniques
				Crise tonique	
		Dose = 5 % de	1a DL 50 (250 mg/kg)		
1 h.	40	0	163	-	0
3 h.	50	0	110	-	0
6 h.	80	6	88	261	0
24 h.	100	26	73	263	90
		Dose = 0,25 % de	1a DL 50 (12,5 mg/kg)		Dose = 0,75% DL 50 (37,5 mg/kg)
1 h.	90	90	103	136	40
3 h.	100	86	136	171	46
5 h.	100	100	89	90	83

T A B L E A U XVI

R0 - 5 - 2180

Action en fonction du temps

TEMPS	CRISE PENTETRAZOLIQUE				ELECTROCHOC
	Pourcentage de morts	Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétazole rapport aux témoins	Pourcentage de crises toniques	
			Premiers signes	Crise tonique	
		Dose = 5 %	de la DL 50 (46 mg/kg)		
1 h.	38	8	172	341	0
3 h.	80	10	91	245	0
6 h.	88	50	56	258	3
24 h.	100	86	72	148	100
		Dose = 1 %	de la DL 50 (9,2 mg/kg)		
1 h.	100	70	141	132	50
3 h.	100	56	200	280	100
5 h.	100	65	153	197	100

TEMPS	Pourcentage de morts	CRISE PENTETRAZOLIQUE			ELECTROCHOC
		Pourcentage de crises toniques	Pourcentage d'augmentation de la dose de pentétrazole rapport aux témoins		Pourcentage de crises toniques
			Premiers signes	Crise tonique	
		Dose = 5 %	de la DL 50 (25 mg/kg)		
1 h.	100	37	94	314	78
3 h.	100	50	150	284	90
6 h.	100	86	64	227	100
24 h.	100	86	25	37	100
		Dose = 1 %	de la DL 50 (5 mg/kg)		
1 h.	100	89	77	163	
3 h.	100	93	20	63	
5 h.	100	78	43	88	

III- PROPRIÉTÉS ANTICONVULSIVANTES DU Ro-5-4023. *****

Comme nous l'avons indiqué au chapitre II de la première partie de ce travail, une étude détaillée des propriétés anticonvulsivantes du Ro-5-4023 a été effectuée par LECHAT et coll. (31) et il nous a semblé intéressant de résumer ici les résultats obtenus, car ce produit paraît mériter une attention particulière en ce qui concerne une éventuelle utilisation thérapeutique.

Nous ne reviendrons pas sur les effets du Ro-5-4023 en fonction de la dose et en fonction du temps vis-à-vis de la perfusion de pentétrizole et de l'électrochoc. Mais ce produit a été également expérimenté sur la perfusion lente de strychnine chez la Souris (solution de sulfate de strychnine à 0,1 p. 100 perfusée dans les mêmes conditions que la solution de pentétrizole). Le Ro-5-4023 a été administrée aux doses de 5, 50 et 250 mg/kg. Il s'avère que, même à dose très élevée, cette substance est incapable de modifier l'évolution de la crise convulsive provoquée par la perfusion de sulfate de strychnine.

Les effets anticonvulsivants du Ro-5-4023 ont également été étudiés chez le Rat en ce qui concerne l'électrogenèse cérébrale. On a utilisé la perfusion lente de pentétrizole par voie intraveineuse chez le Rat, qui provoque une diminution d'amplitude et une accélération du tracé auxquelles succèdent des bouffées de polypointes-ondes, suivies elles-mêmes par des pointes amples, rapides et synchrones, généralisées à tout le cortex et contemporaines de la phase tonique de la crise.

Les effets du Ro-5-4023 sur les polypointes-ondes ont été étudiés comparativement avec ceux de la triméthadione, médicament actif dans le petit mal et pris comme référence. Les deux médicaments ont été injectés par voie veineuse chez des rats préalablement soumis à une perfusion de pentétrizole provoquant

l'apparition de polypointes-ondes persistantes. La dose de Ro-5-4023 nécessaire pour supprimer les polypointes-ondes est comprise entre 15 et 20 $\mu\text{g/kg}$, alors qu'il faut 100 mg/kg de triméthadione pour obtenir le même résultat.

Les effets du Ro-5-4023 sur les signes électriques de la crise convulsive pentétrazolique ont été étudiés en comparaison avec ceux du diazépam pris pour référence. Le même protocole expérimental a été utilisé, mais la vitesse de perfusion de la solution de pentétrazole a été portée à 1 ml/mn. On constate que, pour supprimer les signes électriques de la crise, il faut 500 $\mu\text{g/kg}$ de Ro-5-4023 ou 2 mg/kg de diazépam.

Les effets d'une administration prolongée de Ro-5-4023 ont également été étudiés. Le fait d'administrer à des souris quotidiennement 25 mg/kg per os de Ro-5-4023 pendant 3 jours consécutifs ne modifie en rien les effets anticonvulsivants de cette substance vis-à-vis de la crise pentétrazolique lorsqu'on l'administre le 4ème jour.

En dernier lieu, on a étudié les conséquences d'une association sur les propriétés anticonvulsivantes du Ro-5-4023.

On a d'abord cherché à mettre en évidence une éventuelle augmentation du métabolisme du Ro-5-4023 par administration préalable de phénobarbital. Le phénobarbital a été administré à des souris pendant 3 jours par voie intrapéritonéale à la dose de 30 mg/kg. Le 4ème jour, on a étudié chez les animaux ainsi traités les effets du Ro-5-4023 vis-à-vis de la crise pentétrazolique. Aucune modification significative de l'activité anticonvulsivante du Ro-5-4023 n'a été constatée, ce qui semble exclure une modification de son métabolisme par induction enzymatique.

On a enfin cherché si l'activité anticonvulsivante du Ro-5-4023 pouvait être renforcée ou antagonisée par administration simultanée d'un autre anticon-

vulsivant, en l'occurrence le phénobarbital et la diphényl-hydantoïne.

Les effets de l'association de phénobarbital au Ro-5-4023 ont été étudiés vis-à-vis de la perfusion de pentétrazole, de la perfusion de strychnine et de l'électrochoc, en administrant une heure avant l'expérience, par voie intrapéritonéale, chez la Souris, 10 mg/kg de phénobarbital sodique en solution. Si le phénobarbital ne semble pas modifier les effets du Ro-5-4023 sur les manifestations convulsives provoquées par la perfusion de pentétrazole et par la perfusion de strychnine, il se montre capable, à une dose inactive par elle-même, de diminuer le nombre des crises toniques en extension provoquée par l'électrochoc lorsqu'il est associé avec le Ro-5-4023. En effet, en associant par exemple 10 mg/kg de phénobarbital (par voie intrapéritonéale) à 5 mg/kg de Ro-5-4023 (par voie buccale), dose inactive par elle-même, on n'obtient que 10 p. 100 de crises toniques en extension.

Les effets de l'association de diphényl-hydantoïne au Ro-5-4023 ont été étudiés dans les mêmes conditions, à cette différence près que la diphényl-hydantoïne a été administrée à raison de 10 mg/kg par voie orale une heure avant l'essai.

En ce qui concerne la crise pentétrazolique, on constate, d'une part, que le Ro-5-4023 ne modifie en rien la protection totale contre la crise tonique assurée par la diphényl-hydantoïne administrée seule, et, d'autre part, que les effets des deux produits s'ajoutent, ce qui est illustré, par exemple, par le fait que la crise clonique apparaît après administration de 70 mg/kg de pentétrazole chez les animaux témoins, de 178 mg/kg de pentétrazole chez les animaux traités par la diphényl-hydantoïne, de 191 mg/kg de pentétrazole chez les animaux traités par 1 mg/kg de Ro-5-4023 et de 335 mg/kg de pentétrazole chez ceux qui ont reçu de la diphényl-hydantoïne plus 1 mg/kg de Ro-5-4023.

En ce qui concerne la perfusion de strychnine, on constate que le Ro-5-4023 est inefficace, qu'il soit administré seul ou en association avec la diphényl-hydantoïne.

Enfin, l'étude des effets de cette association sur la crise tonique électrique montre que les deux produits se potentialisent, puisque, si la diphényl-hydantoïne (à la dose de 10 mg/kg) ne protège que 2 animaux sur 10 contre la crise tonique en extension et le Ro-5-4023 à la dose de 0,2 mg/kg ne protège aucun des animaux, on obtient 100 p. 100 de protection contre la crise tonique en extension en associant ces deux produits à des doses respectivement identiques.

DISCUSSION

Après examen des résultats qui viennent d'être exposés, le fait qui nous paraît le plus remarquable est la grande homogénéité du groupe de substances étudiées en ce qui concerne leur activité anticonvulsivante, quel que soit le test pharmacologique considéré. Dans l'ensemble, ces molécules se distinguent les unes des autres par des différences quantitatives d'activité, alors que les différences qualitatives sont peu marquées. Cela ne saurait surprendre, puisque la série des 1,4-benzodiazépines est très homogène lorsqu'on considère les autres propriétés pharmacologiques de ces substances, à savoir activité hypno-sédative, propriétés anxiolytiques, effet myorelaxant, toxicité aiguë et chronique.

Quoi qu'il en soit, ce travail permet de constater qu'il existe, entre telle et telle molécule étudiée, des différences d'intensité de l'activité anticonvulsivante parfois considérables. C'est ainsi que le Ro-5-2092 est, à dose équi-toxique, environ dix fois plus actif que le chlórdiazépoxide vis-à-vis de l'électrochoc et que le Ro-5-4023 est, toujours à dose équi-toxique, au moins cent fois plus actif que le médazépam vis-à-vis de la crise pentétrazolique, si l'on considère l'augmentation (par rapport aux animaux témoins) de la dose de pentétrazole nécessaire pour faire apparaître la crise tonique. En outre, l'examen des résultats obtenus permet de remarquer que plusieurs de ces dérivés présentent sur le plan qualitatif certaines particularités méritant d'être discutées.

Afin de faciliter les comparaisons, il est possible, bien que cela soit quelque peu approximatif, de classer les diazépines étudiées par ordre d'activité décroissante, et cela en considérant successivement chacun des principaux critères d'activité qui ont été retenus.

Si l'on se réfère à la protection contre la crise tonique électrique, nous pouvons adopter l'ordre suivant : Ro-5-2092, nitrazépam, diazépam, Ro-5-2180, Ro-5-4023, médazépam, chlordiazépoxyde, Ro-5-6901/3.

Si l'on prend comme témoin de l'activité anti-convulsivante l'augmentation de la dose de pentétra-zole qui fait apparaître les premiers signes convulsifs, nous pouvons classer les huit dérivés comme suit : nitrazépam, Ro-5-2092, Ro-5-4023, diazépam, Ro-5-2180, Ro-5-6901/3, chlordiazépoxyde, médazépam.

Si le critère d'activité retenu est l'augmentation de la dose de pentétra-zole qui fait apparaître la crise tonique, c'est la classification suivante qui nous semble la plus exacte : Ro-5-4023, nitrazépam, Ro-5-2092, Ro-5-2180, diazépam, Ro-5-6901/3, chlordiazépoxyde, médazépam.

Enfin, si nous considérons la protection contre l'effet létal de la perfusion de pentétra-zole, nous pouvons, malgré les réserves formulées précédemment, faire les constatations suivantes : le nitrazépam a un effet protecteur important ; le Ro-5-2092 a un effet protecteur assez net ; le Ro-5-2180 semble avoir un effet protecteur à très haute dose ; le diazépam et le Ro-5-4023 ne protègent pratiquement pas ; tous les autres dérivés sont rigoureusement inactifs.

Quant à la proportion de crises toniques pentétra-zoliques obtenue chez les animaux traités, elle subit en fonction de la dose des variations qui semblent souvent parallèles à celles de la proportion des crises toniques électriques. Mais il est difficile de comparer les deux phénomènes, car dans un cas

les conditions sont variables (dose de pentétrazone injectée), alors qu'elles sont invariables dans l'autre cas. Par ailleurs, la fréquence des crises toniques pentétrazoliques varie souvent d'une façon irrégulière et il est difficile de tenir compte d'une donnée qui subit de telles fluctuations.

Il apparaît donc que, vis-à-vis de l'électrochoc, le Ro-5-2092 est le dérivé le plus actif, suivi de très près par le nitrazépan, que, vis-à-vis des premiers signes de la crise pentétrazolique, le nitrazépan est, de loin, le dérivé le plus actif, que le Ro-5-4023 a une action particulièrement élective sur la crise tonique pentétrazolique et augmente de façon importante la dose de pentétrazone qui la fait apparaître et que le nitrazépan est celle de ces huit benzodiazépines qui protège le mieux la Souris contre l'effet létal du pentétrazone.

Dans tous les cas, les doses avec lesquelles on commence à mettre en évidence une activité anticonvulsivante vis-à-vis de la perfusion de pentétrazone sont beaucoup plus faibles que les premières doses actives sur l'électrochoc.

Il faut rappeler ici que toutes ces comparaisons ont été effectuées en rapportant les doses à la DL 50 de chaque produit. Bien que tous ces dérivés soient peu toxiques, les DL 50 sont parfois assez différentes et on obtiendrait d'autres résultats si les comparaisons étaient effectuées en tenant compte des valeurs absolues des doses.

Quant à la durée de l'action des produits étudiés sur la crise pentétrazolique, elle est toujours supérieure à 24 h. avec les doses que nous appellerons sub-toxiques (2 à 10 p. 100 de la DL 50), à l'exception du chlórdiazépoxyde qui est très peu actif et, peut-être, du Ro-5-6901/3 qui a également une très faible activité anticonvulsivante. Si l'on considère les doses faibles (1 p. 100 de la DL 50 et moins), la durée de l'activité de ces diazépines dépasse toujours 5 h., ce qui est très appréciable.

Vis-à-vis de l'électrochoc, la durée d'action des produits expérimentés est toujours plus faible. Elle n'atteint jamais 24 h., sauf pour le Ro-5-2092 qui agit pendant environ 24 h. à dose sub-toxique et pendant environ 5 h. à dose faible. Il faut noter de plus que l'effet protecteur contre la crise tonique électrique décroît souvent très rapidement et non progressivement, passant en peu de temps d'une protection complète à une protection nulle après persistance pendant un certain temps d'un effet protecteur maximal. Ce phénomène s'observe d'ailleurs aussi lorsque c'est la dose et non le temps qui varie.

Bien que la cinétique d'action de ces huit produits soit toujours à peu près identique, il existe des petites différences. C'est ainsi que le Ro-5-2092, qui semble un peu moins actif que le nitrazéпам sur la crise pentétrazolique dans les premières heures qui suivent son administration, se montre un peu plus actif que ce dernier produit au bout de 24 h. (l'un et l'autre étant administrés à une dose correspondant à 5 p. 100 de la DL 50).

Nous avons indiqué précédemment quelles étaient les particularités de structure chimique de ces huit molécules; et il est tentant, à la fin d'une telle étude, d'essayer de mettre en évidence, dans un groupe aussi homogène au point de vue chimique, des rapports entre activité pharmacologique et structure. Les trois produits les moins actifs sont le médazéпам, le Ro-5-6901/3 et le chlórdiazéпохide, qui sont tous les trois substitués sur le noyau diazépine. Il est vrai que le diazéпам, qui possède une activité anti-convulsivante intermédiaire, est également substitué sur ce noyau et porte en 1 un groupement méthyle, mais cette molécule comporte en 2 un groupement carbonyle intra-nucléaire. Le Ro-5-6901/3 comporte également un groupement carbonyle en 2, mais on note la présence en 1 d'une chaîne diéthyl-amino-éthyle d'un encombrement stérique assez important. De plus, il faut remarquer que le Ro-5-2092, dérivé très actif et métabolite de chlórdiazéпохide, lequel est très peu actif, n'est porteur d'aucun radical sur le noyau dia-

zépine, alors que le chlórdiazépoxyde est substitué en 2 par un groupement méthyl-amino. Par ailleurs, on constate que les deux dérivés les moins actifs, le chlórdiazépoxyde et le Ro-5-6901/3, présentent l'un et l'autre une fonction amine. Enfin, les deux dérivés les plus actifs, à savoir le Ro-5-4023 et le nitrazépam, sont porteurs d'un groupement nitré en 7. Il est bien évident que de telles considérations ne permettent en aucun cas d'affirmer quoi que ce soit, et qu'une étude approfondie de la configuration spatiale et électronique des benzodiazépines, ainsi que des données sur les propriétés anticonvulsivantes d'autres molécules de cette série seraient nécessaires pour aborder vraiment ce problème des relations entre structure et activité anticonvulsivante.

En dernier lieu, on peut se demander quelles applications thérapeutiques peuvent éventuellement découler de la mise en évidence des propriétés anticonvulsivantes de certaines des huit benzodiazépines étudiées.

LECHAT et coll., dans le travail déjà cité sur le Ro-5-4023, ont montré que cette substance possède une activité élective vis-à-vis de la crise pentétrazolique et estiment qu'il devrait "se voir assigner le petit mal comme indication préférentielle". Ils ont, en outre, constaté que l'association de phénobarbital ou de diphényl-hydantoïne au Ro-5-4023 était susceptible d'élargir son spectre d'activité. Les résultats obtenus avec le Ro-5-4023, dans le cadre du présent travail, ne font que confirmer ce point de vue. A notre avis, le Ro-5-4023 se distingue nettement des autres diazépines étudiées par son action particulièrement puissante sur la crise tonique pentétrazolique, alors qu'il agit nettement moins bien sur les premiers signes provoqués par le pentétrazole. La faible activité hypnotique de ce produit est d'un intérêt certain, si l'on envisage de l'administrer dans le traitement de fond du petit mal. Le Ro-5-4023 a d'ailleurs été l'objet d'essais cliniques effectués par GASTAUT et coll. (21) et qui ont donné d'intéressants résultats.

Une autre benzodiazépine nous semble particulièrement intéressante. Il s'agit du nitrazépam, dont l'activité anticonvulsivante est remarquablement puissante. A l'inverse du Ro-5-4023, le nitrazépam agit très bien sur la crise électrique et il agit au moins aussi bien sur les premiers signes provoqués par le pentétrazole que sur la crise tonique pentétrazolique. Il est déjà utilisé en thérapeutique comme hypnotique mais, malgré cela, il serait peut-être intéressant d'en étudier les effets chez l'Homme dans le petit mal myoclonique. De plus, il serait bon d'étudier ses effets sur les états convulsifs aigus lorsqu'il est administré par voie parentérale. Il se pourrait, en effet, que le nitrazépam se montre, au même titre que le diazépam, une thérapeutique efficace des états de mal.

Enfin, une troisième benzodiazépine nous semble suffisamment active pour mériter d'être essayée en clinique. Il s'agit du Ro-5-2092 qui, parmi les produits que nous avons essayés, se place dans les trois plus actifs sur la crise pentétrazolique et qui semble encore plus actif que le nitrazépam sur la crise électrique. Bien qu'il soit doué de propriétés hypnotiques importantes, ce produit pourrait peut-être se montrer utile, tout au moins en association, dans le traitement du grand mal aussi bien que du petit mal.

CONCLUSIONS

A l'issue de cette étude sur les propriétés anticonvulsivantes de huit benzodiazépines vis-à-vis de l'électrochoc et de la perfusion de pentétrazole chez la Souris, nous sommes parvenu aux conclusions exposées ci-après.

Tous les dérivés étudiés sont capables d'antagoniser plus ou moins les effets convulsivants de l'électrochoc maximal et de la perfusion de pentétrazole chez la Souris. Mais il existe entre certains de ces produits de grandes différences quantitatives sur le plan de leur activité anticonvulsivante, si on les compare entre eux à doses équitoxiques. L'intensité de cette activité peut, en effet, varier de 1 à 100 d'un produit à un autre.

Sur le plan qualitatif, certains de ces dérivés présentent également des particularités notables en ce qui concerne leurs propriétés anticonvulsivantes.

Quant à leur durée d'action, elle est toujours plus importante lorsqu'il s'agit de la protection contre les effets du pentétrazole que lorsqu'on considère la protection contre la crise tonique électrique. Tous ces produits, à l'exception du chlórdiazépoxide, agissent pendant plus de 5 heures sur la crise pentétrazolique, lorsqu'on les administre à des doses très inférieures aux doses toxiques et pendant plus de 24 heures lorsqu'on utilise des doses sub-toxiques.

Si l'on compare les propriétés anticonvulsivantes des benzodiazépines étudiées à leur structure chimique, on peut faire les remarques suivantes : la présence d'un radical sur le noyau diazépine semble être défavorable à l'activité anticonvulsivante qui, par contre, paraît favorisée par l'existence d'un groupement carbonyle intra-nucléaire en 2 et par l'existence d'un groupement nitro en 7.

Si, enfin, on se place dans une perspective thérapeutique, trois produits nous paraissent devoir retenir l'attention, à savoir : le Ro-5-4023, qui possède une activité élective vis-à-vis de la crise tonique pentétrazolique et qu'il serait bon d'étudier dans le traitement de l'épilepsie petit mal ; le nitrazépan, anticonvulsivant puissant, agissant particulièrement bien sur les premiers signes de la crise pentétrazolique et que l'on pourrait essayer dans les états convulsifs aigus tels que les états de mal et dans le petit mal myoclonique ; et, en dernier lieu, le Ro-5-2092, qui agit particulièrement bien sur la crise tonique électrique et qu'il serait intéressant d'essayer, seul ou en association, dans le grand mal, ainsi que dans le petit mal.

VU & PERMIS D'IMPRIMER:

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

P. LECHAT

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BANZIGER, R.F.- Anticonvulsivant properties of chlordiazepoxide, diazepam and certain other 1,4-benzociazepines.- Arch. Int. Pharmacodyn., 1965, 154, n° 1, 131-136.
- 2 - BANZIGER, R.F. and HANE, D.- Evaluation of a new convulsant for anticonvulsant screening.- Arch. Int. Pharmacodyn., 1967, 167, n° 2, 245-249.
- 3 - BELL, S.C., and CHILDRESS, S.J.- J. Org. Chem., 1962, 27, 1691.
- 4 - BOGUE, J.Y., and CARRINGTON, H.C.- Evaluation of Mysoline : new anticonvulsant drug.- Brit. J. Pharmacol., 1953, 8, 230-236.
- 5 - BOYER, P.A.- Anticonvulsant properties of benzodiazepines (a review).- Dis. Nerv. Syst., 1966, 27, 35-41.
- 6 - CANO, J.P., VIGNOLI, L., et VIALA, A.- Détermination du diazépam dans le sang et l'urine par chromatographie en phase gazeuse. I- Matériel et méthodes. II- Applications pharmacologiques et toxicologiques.- Ann. Pharm. Franc., 1967, 25, n° 11, 697-703, et n° 12, 821-828.
- 7 - CANO, J.P.- Contribution à l'étude pharmacologique et toxicologique du diazépam et de quelques autres benzodiazépines (application de la chromatographie en phase gazeuse).- Thèse Doct.

Pharm. (Etat), Marseille, 13 Mai 1969.

- 8 - CHEN, G., PORTMAN, R., ENSOR, C.R., and BRATTON, A.C., Jr.- The anticonvulsant activity of alpha-phenyl-succinimides.- J. Pharmacol. Exp. Ther., 1951, 103, 54-61.
- 9 - CLOUSTON, T.S.- J. Ment. Sci., 1868, 14, 305.
- 10- DAVIS, J.P., and LENNOX, W.G.- Effect of trimethyl-oxazolidine-dione and dimethyl-oxazolidine-dione on seizures and on blood.- A. Res. Nerv. and Ment. Dis., Proc., 1947, 26, 423.
- 11- DE BONNEVAUX, S.C., DIES ALTARES, M.C., and CARRILLO, L.- Autonomic response to pentamethylene-tetrazole following trimetadione and benzodiazepines administration.- Arch. Int. Pharmacodyn., 1968, 173, n° 1, 34-43.
- 12- DE SILVA, J.A.F.; SCHWARTZ, M.A., STEFANOVIC, V., KAPLAN, J., and d'ARCONTE, L.- Determination of diazepam in blood by gaz-liquid chromatography. Anal. Chem., 1964; 36, n° 11, 2099-2105.
- 13- DICE, L.R.- Inheritance of walzing and of epilepsy in mice of the genus *Peromyscus*.- J. Mammal., 1935, 16, 25-35.
- 14- EVERETT, G.M., and RICHARDS, R.K.- Comparative anticonvulsive action of 3,5,5-trimethyl-oxazolidine-2,4-dione (Tridione), Dilantin and phenobarbital.- J. Pharmacol., 1944, 81, 402.
- 15- EVERETT, G.M.- Pharmacological studies of phenylacetylurea (Phenurone), an anticonvulsant drug.- Fed. Proc., 1949, 8, 289.
- 16- FOURNADJEV, G., BOISMARE, F., et LECHAT, P.- Activité comparée de diverses associations d'anticonvulsivants vis-à-vis de l'électrochoc chez la Souris.- Thérapie, 1968, 23, n° 6, 1363-1370.

- 17- GASTAUT, H., VIGOUROUX, M. et NAQUET, R.- Lésions épileptogènes amygdalo-hippocampiques provoquées chez le chat par injection de "crème d'alumine". Rev. Neurol., 1952, 87, 607-609.
- 18- GASTAUT, H., NAQUET, R., VIGOUROUX, R., ROGER, A. et BADIER, M.- Etude électrographique chez l'homme et chez l'animal des décharges épileptiques dites "psychomotrices".- Rev. Neurol., 1953, 88, 310-354.
- 19- GASTAUT, H., NAQUET, R., POIRE, R., et TASSINARI, C.A.- Treatment of status epilepticus with diazepam (Valium).- Epilepsia, Amsterdam, 1965 a, 6, n° 2, 167-182.
- 20- GASTAUT, H., ROGER, J., SOULAYROL, R., LOB, H., et TASSINARI, C.A.- L'action du diazépam (Valium) dans le traitement des formes non convulsives de l'épilepsie généralisée.- Rev. Neurol., Paris, 1965 b, 112, n° 2, 99-118.
- 21- GASTAUT, H., CATIER, J., DRAVET, J., et ROGER, J.- Mise en évidence par une méthode de "screening" des propriétés anti-épileptiques d'une benzo-diazépine nouvelle.- Rev. Neurol., 1969, 120, n° 6, 402-407.
- 22- GIBBS, F.A., EVERETT, G.M., and RICHARDS, R.K.- Phenurone in epilepsy.- Dis. Nerv. Syst., 1949, 10, 47.
- 23- GOLDMAN, D., and SCHYNOLL, G.- The effect of chlor-diazepoxide on convulsive disorders.- Dis. Nerv. Syst., 1964, 25, 1.
- 24- GUERRERO-FIGUEROA, R., RYE, M.M., and GUERRERO-FIGUEROA, C.- Effects of diazepam on secondary subcortical epileptogenic tissues.- Cur. Therap. Res., 1968, 10, n° 3, 150-166.
- 25- GUERRERO-FIGUEROA, R., RYE, M.M., and HEALTH, R. G.- Effects of two benzodiazepine derivatives

on cortical and sub-cortical epileptogenic
tissus in the Cat and Monkey.- II- Cortical
and centrocephalic structures.- Cur. Therap.
Res., 1969, 11, n° 2, 40.

- 26- HANDLEY, R., and STEWART, A.S.R.- Mysoline : New
drug in treatment of epilepsy.- Lancet, 1952,
1, 742-744.
- 27- HAUPTMANN, A.- Luminal bei Epilepsie.- München
Med. Wschr., 1907, 59, 1912.
- 28- JENNEY, E.H.; and PFEIFFER, C.C.- The predicta-
ble value of anticonvulsant indices.- Ann.
New-York Acad. Sci., 1956, 64, 679-689.
- 29- KOPELOFF, N., WHITTIER, J.R., PACELLA, B.L., and
KOPELOFF, L.- The epileptogenic effect of sub-
cortical alumina cream in the rhesus monkey.-
E.E.G. Clin. Neurophysiol., 1950, 2, 163-168.
- 30- KOPELOFF, L.M., et coll.- Chronic experimental
epilepsy in *Macaca mulatta*.- Neurology, 1954,
4, 218.
- 31- LECHAT, P., BOISMARE, F., STREICHENBERGER, G., et
d'ARMAGNAC, J.- Evaluation expérimentale des
propriétés anti-épileptiques d'une nouvelle
benzodiazépine, le Ro-5-4023.- Thérapie, 1970
(A paraître).
- 32- LENNOX, W.O.- Treatment of epilepsy.- Med. Clin.
N. Amer., 1945, 29, 1114.
- 33- LOCOCK, Sir C.- Lancet, 1957, i, 528.
- 34- LOCOCK, Sir C.- Lectures on Epilepsy, Pain and
Paralysis and Certain Other Disorders of the
Nervous System.- Lindsay and Blakison, Phila-
delphie, 1866.
- 35- LOMBROSO, C.T.- Treatment of status epilepticus
with diazepam.- Neurology, Minneapolis, 1966,

16, n° 7, 629-634.

- 36- MENNEAR, J.H., and RUDZIK, A.D.- Mechanism of action of anticonvulsant drugs.- III- Chlor-diazepoxide.- J. Pharm. Sci., 1966, 55, n° 6, 640-641.
- 37- MERRITT, H.H., and PUTNAM, T.J.- A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals.- Arch. Neurol. Psychiat., 1938, 39, 1003.
- 38- MERRITT, H.H., and PUTNAM, T.J.- Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders.- J.A.M.A., 1938, 111, 1068.
- 39- NGAI, S.H., TSENG, D.T.C., and WANG, S.C.- Effect of diazepam and other central nervous system depressant on spinal reflexes in cats : a study of sites of action.- J. Pharmacol., 1966, 153, n° 2, 344-351.
- 40- PUTNAM, T.J., and MERRITT, H.H.- Experimental determination of anticonvulsant properties of some phenyl derivatives.- Science, 1937, 85, 525.
- 41- RANDALL, L.O.- Dis. Nerv. Syst., 1960, 21, 7.
- 42- RANDALL, L.O., SCHALLEK, W., HEISE, G.A., KEITH, E.F. and BAGDON, R.E.- The psychosedatives properties of methaminodiazepoxide.- J. Pharmacol., 1960, 129, 163-171.
- 43- RANDALL, L.O., HEISE, G.A., SCHALLEK, W., BAGDON, R.E., BANZIGER, R., BORIS, A., MOE, R.A., and ABRAMS, W.B.- Cur. Therap. Res., 1961, 3, 405.
- 44- RUDZIK, A.D., and MENNEAR, J.H.- Life Sciences, 1965, 4, 2373.
- 45- RUDZIK, A.D., and MENNEAR, J.H.- Life Sciences, 1966, 5, 747.

- 46- SCHWARTZ, D.E., VECCHI, M., RONCO, A., and KAISER, K.- Blood levels after administration of diazepam in various forms.- Arzneimitt. Forsch., 1966, 16, n° 8, 1109-1110.
- 47- SPIELMAN, M.A.- Some analgesic agents derived from oxazolidine-2,4-dione.- J. Amer. Chem. Soc., 1944, 66, 1244.
- 48- SPIELMAN, M.A., GEIZLER, A.O., and CLOSE, W.J.- Anticonvulsant drugs. II- Some acetylureas.- J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4189.
- 49- STERNBACH, L.H., FRYER, R.I., METLESICS, W., REEDER, E., SACH, G., SAUCY, G., and STEMPEL, A.- J. Org. Chem., 1962, 27, 3788.
- 50- STERNBACH, L.H., FRYER, R.I., KELLER, O., METLESICS, W., SACH, G., and STEIGER, N.- J. Med. Chem., 1963, 6, 261.
- 51- STERNBACH, L.H., SAUCY, G., SMITH, F.A., MULLER, M., et LEE, J. - Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 1720.
- 52- SWINYARD, E.A., BROWN, W.C., and GOODMAN, L.S.- Comparative assays of anti-epileptic drugs in Mice and Rats.- J. Pharmacol., 1952, 106, 319-330.
- 53- SWINYARD, E.A., and CASTELLION, A.W.- Anticonvulsant properties of some benzodiazepines.- J. Pharmacol., 1966, 151, n° 3, 369-375.
- 54- THEOBALD, W., und KUNZ, H.A.- Zur Pharmakologie des Antiepilepticums 5-carbamyl-5 H-dibenzo (b,f) azepin.- Arzneimitt. Forsch., 1963, 13, 122-125.
- 55- TOMAN, J.E.P., SWINYARD, E.A., and GOODMAN, L.S.- Properties of maximal seizures and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents.- J. Neurophysiol., 1946, 9, 231-240.

- 56- TOMAN, J.E.P., and GOODMAN, L.S.- A Research Nerv. and Ment. Dis., 1946, 26, 141.
- 57- VIALA, A. et CANO, J.P.- Tumeurs sanguines en diazépam après administration du médicament sous forme de capsules.- Thérapie, 1968, 23, n° 4, 775-778.
- 58- VIALA, A., et CANO, J.P.- Teneurs sanguines en diazépam après administration du médicament sous forme de gouttes ou de sirop.- Thérapie, 1969, 24, n° 6, 1115-1121.
- 59- ZIMMERMAN, F.T.- Use of methyl-phenyl-succinimide in treatment of petit mal epilepsy.- Arch. Neurol., Chicago, 1951, 66, 156.
- 60- ZIMMERMAN, F.T. and BURGEMEISTER, B.B.- A new drug for petit mal epilepsy.- Neurology, Minneapolis, 1958, 8, 769.
-

